

Insulin icodec (Diabetes mellitus Typ 1)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-90

Version: 1.0

Stand: 28.11.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1892

DOI: 10.60584/A24-90

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Insulin icodec (Diabetes mellitus Typ 1) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.08.2024

Interne Projektnummer

A24-90

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-90>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Insulin icodec (Diabetes mellitus Typ 1); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-90>.

Schlagwörter

Insulin Icodec, Diabetes Mellitus – Typ 1, Nutzenbewertung, NCT04848480

Keywords

Insulin Icodec, Diabetes Mellitus – Type 1, Benefit Assessment, NCT04848480

Medizinisch-fachliche Beratung

- Andreas Barthel

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christof Dücker
- Dorothee Ehlert
- Ulrich Grouven
- Simone Heß
- Kirsten Janke
- Prateek Mishra
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Insulin icodec ist zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen zugelassen.

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind dabei Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Insulin icodec gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.08.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt,

der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Barthel, Andreas	ja	ja	ja	nein	nein	ja	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.14
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.16
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.16
I 3.2 Studiencharakteristika	I.17
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.30
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.30
I 4.2 Verzerrungspotenzial.....	I.36
I 4.3 Ergebnisse	I.38
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.44
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.45
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.45
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.47
I 6 Literatur	I.50
I Anhang A Suchstrategien.....	I.52
I Anhang B Protokollabweichungen in der Studie ONWARDS 6	I.53
I Anhang C Hypoglykämische Ereignisse nach Klassifikation in der Studie ONWARDS 6.....	I.54
I Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.55
I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.58

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Insulin icodec.....	I.6
Tabelle 3: Insulin icodec – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.13
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Insulin icodec.....	I.14
Tabelle 5: Studienpool– RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart.....	I.16
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart	I.18
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart	I.19
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart	I.25
Tabelle 9: Angaben zur antidiabetischen Therapie zum Zeitpunkt des Screenings – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart	I.27
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart	I.28
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart.....	I.31
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart	I.37
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart.....	I.39
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart.....	I.41
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart.....	I.46
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Insulin icodec + Insulin aspart im Vergleich zu Insulin degludec + Insulin aspart	I.48
Tabelle 17: Insulin icodec – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.49
Tabelle 18: Überblick über wichtige Protokollabweichungen in der Studie ONWARDS 6	I.53
Tabelle 19: Hypoglykämische Ereignisse nach Klassifikation in der Studie ONWARDS 6.....	I.54
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart	I.55

Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs.
Insulin degludec + Insulin aspart I.57

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart
vs. Insulin degludec + Insulin aspart..... I.57

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CGM	Continuous Glucose Monitoring (kontinuierliche Glukosemessung)
CT	Conventional Therapy (konventionelle Therapie)
EAC	Event adjudication committee (externes verblindetes Komitee)
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
ICT	Intensive Conventional Therapy (intensivierte konventionelle Therapie))
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NYHA	New York Heart Association
PG	Plasmaglukose
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Insulin icodec gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.08.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin icodec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Insulin icodec^a

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1	Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) ^c
a. Bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 muss Insulin icodec gemäß Fachinformation mit Bolusinsulin kombiniert werden, um den Insulinbedarf zu den Mahlzeiten zu decken. b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. c. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des Diabetes mellitus Typ 1, wenn noch die Option einer Optimierung der Insulintherapie besteht, entspricht nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zusätzlich gibt der pU an, dass Insulin Icodec bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 in Kombination mit Bolusinsulin verabreicht werden muss. Es werden 2 Formen kombinierter Insulintherapie unterschieden, die konventionelle Insulintherapie (CT) und die intensivierete Insulintherapie (ICT). Der pU sieht für die Population der vorliegenden Fragestellung die ICT als relevante Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Dies begründet er damit, dass die ICT in Deutschland den Behandlungsstandard bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 darstellt.

Auf Basis der Angaben in der S3-Leitlinie zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 sowie den Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 stellt die ICT für den Großteil der Patientinnen und Patienten den

Behandlungsstandard dar, nur in Ausnahmefällen kommt gemäß S3-Leitlinie als nachrangige Therapieoption auch eine CT mit verbindlicher Vorgabe sowohl der Insulindosis als auch der Abfolge und Größe der Mahlzeiten (feste Kohlenhydratportionen) infrage. Dies betrifft u. a. Patientinnen und Patienten, die den Anforderungen an eine intensivierete Therapie nicht gerecht werden können (z. B. aufgrund von kognitiven Einschränkungen, krankheits- oder altersbedingt) oder Patientinnen und Patienten mit einer erheblichen Adhärenzproblematik in der Langzeitbetreuung, die ebenfalls vom Anwendungsgebiet von Insulin icodec umfasst sind.

Zudem sollte gemäß S3-Leitlinie bei Patientinnen und Patienten, die trotz ICT unter zusätzlichem Einsatz einer kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) ihre individuellen Therapieziele nicht erreichen oder bei häufigen Hypoglykämien bzw. rezidivierenden schweren Hypoglykämien, der Einsatz einer Insulinpumpentherapie empfohlen oder zumindest angeboten werden. Insulin icodec darf als lang wirksames Insulinanalogon zwar nicht in Insulinpumpen eingesetzt werden, allerdings ist die Patientengruppe, die für eine Pumpentherapie infrage kommt, ebenfalls vom vorliegenden Anwendungsgebiet von Insulin icodec umfasst. Ein Vergleich gegenüber einer Insulinpumpentherapie mit kurz wirksamem Insulin bzw. Insulinanalogon wäre für diese Gruppe entsprechend ebenfalls denkbar.

Für die vorliegende Bewertung bleibt die Einschränkung des pU auf die ICT als relevante Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie insofern ohne Konsequenz, als dass keine Daten zum Vergleich gegenüber den weiteren möglichen Operationalisierungen (CT und Insulinpumpentherapie) der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen (siehe dazu auch Tabelle 3).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung von Insulin icodec wird die Studie NN1436-4625 (im Folgenden als ONWARDS 6 bezeichnet) herangezogen.

Bei der Studie ONWARDS 6 handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Studie zum Vergleich von Insulin icodec mit Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Insulin aspart, mit einer randomisierten Behandlungsphase von 52 Wochen. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 1 eingeschlossen, deren Diagnose zu Studieneinschluss mindestens 1 Jahr zurückliegen musste. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem seit mindestens 1 Jahr eine Therapie mit mehrfachen, täglichen Insulininjektionen (Regime mit Basal- und Bolusinsulinanaloga) erhalten und einen HbA1c-Wert von weniger als 10 % aufweisen. Von der Teilnahme an der

Studie ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten bei denen innerhalb von 180 Tagen vor dem Studieneinschluss ein Myokardinfarkt, ein Schlaganfall oder eine Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris oder aufgrund von einer transitorischen ischämischen Attacke aufgetreten war oder bei denen zu Studieneinschluss eine chronische Herzinsuffizienz (New-York-Heart-Association[NYHA]-Klasse IV) vorlag, sowie Patientinnen und Patienten mit Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 30 ml/min/1,73m²) oder eingeschränkter Leberfunktion. Darüber hinaus waren Patientinnen und Patienten mit bekannter Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung oder mit wiederkehrenden schweren Hypoglykämien im vergangenen Jahr ausgeschlossen.

In die Studie wurden insgesamt 582 Patientinnen und Patienten aufgenommen und zufällig Insulin icodec + Insulin aspart (N = 290) oder Insulin degludec + Insulin aspart (N = 292) zugewiesen. Die Behandlung mit Basalinsulin im Interventionsarm und im Vergleichsarm erfolgte in der Studie ONWARDS 6 auf Basis eines für alle Patientinnen und Patienten identischen, fixen Titrationsalgorithmus basierend auf 3 aufeinanderfolgenden Nüchternplasmaglukosewerten. Patientinnen und Patienten erhielten außerdem im Interventions- und Vergleichsarm zusätzlich Insulin aspart als Bolusinsulin. Die Bolusinsulin-Dosis zu Studienbeginn wurde anhand der Dosis der bestehenden Therapie mit Bolusinsulin zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bestimmt und musste in den ersten 8 Wochen der Studie stabil gehalten werden. Nach den ersten 8 Wochen konnten Anpassungen 1-mal wöchentlich abhängig vom selbst-gemessenen Plasmaglukosewert nach einem fixen Titrationsalgorithmus mithilfe der Prüferärztin oder des Prüferarztes erfolgen. Alternativ konnte die Titration nach Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes auch basierend auf einer Kohlenhydratzählung erfolgen. Die Titration mittels Kohlenhydratzählung sollte nur bei Patientinnen und Patienten mit Erfahrung in dieser Methode nach entsprechender Schulung durch die Prüferärztin oder den Prüferarzt angewendet werden. Im Rahmen dieser Methode ermittelte die Prüferärztin oder der Prüferarzt das Insulin-zu-Kohlehydrate-Verhältnis und den Insulinsensitivitätsfaktor für jede Mahlzeit. Patientinnen und Patienten konnten Korrekturen der Bolusdosen in Absprache mit der Prüferärztin oder dem Prüferarzt anwenden. Die Abschätzung der Korrektur-Bolusdosen erfolgte hierbei ebenfalls durch die Prüferärztin oder den Prüferarzt.

Die Titration der Insulindosierungen von Basal- und Bolusinsulin erfolgte im Rahmen der Studie in beiden Behandlungsarmen anhand eines Zielwertkorridors für den Nüchternblutzucker, wobei ein Bereich von 80 bis 130 mg/dl angestrebt wurde.

Die Behandlung mit Insulin icodec erfolgte im Interventionsarm weitestgehend gemäß den Vorgaben in der Fachinformation. Im Vergleichsarm der Studie erfolgte die Behandlung mit Insulin degludec gemäß den Vorgaben der Fachinformation.

Die Behandlung mit Insulin aspart weicht bezüglich der Dosierung in den ersten 8 Wochen der Studie von den Vorgaben der Fachinformation ab. Gemäß Fachinformation wird für die

Anwendung eine Überwachung des Blutzuckerspiegels und eine Anpassung der Insulindosis empfohlen. In der Studie musste die Dosierung in den ersten 8 Wochen jedoch stabil gehalten werden und durfte nur aufgrund von Sicherheitsbedenken angepasst werden.

Patientinnen und Patienten wurden im Rahmen der Studie mittels CGM System überwacht (Dexcom G6). Die über das System erhobenen Daten wurden lediglich herangezogen, um die glykämische Kontrolle zu beurteilen, z. B. mittels Erhebung der Zeit im Zielbereich von 70 mg/dl bis 180 mg/dl. Sowohl für Anpassungen der Insulindosis gemäß dem oben beschriebenen Titrationsalgorithmus als auch für die Erhebung von Hypoglykämien wurden dagegen durch die Patientinnen und Patienten selbst gemessene Blutzuckerwerte verwendet. Patientinnen und Patienten sowie Prüfärztinnen und Prüfärzte hatten jedoch Zugriff auf die Daten des CGM-Systems, und Patientinnen und Patienten sollten gemäß Studienplanung bei hypoglykämischen Episoden, die durch das CGM erfasst wurden, eine Selbstmessung durchführen. Falls sich ein Plasmaglukose (PG)-Wert außerhalb des Zielbereichs (< 70 mg/dl) bestätigte, wurde die Hypoglykämie als Ereignis im elektronischen Tagebuch erfasst, und es wurden Kohlenhydrate verabreicht und Dosisanpassungen der blutzuckersenkenden Therapie vorgenommen.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA1c-Werts nach 26 Wochen. Sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorie Morbidität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Limitationen der Studie ONWARDS 6

Gemäß Leitlinie zur Therapie des Typ-1-Diabetes erfolgen im Rahmen der ICT Blutglukosekorrekturen und Insulindosierung eigenverantwortlich durch die Patientin oder den Patienten. In der Studie wurden Anpassungen dagegen für alle Patientinnen und Patienten nach einem festgelegten Titrationsalgorithmus vorgenommen. Dabei waren auch Anpassungen der Dosierung des Bolusinsulins nur nach Abstimmung mit dem Prüfarzt oder der Prüfarztin möglich, auch im Rahmen der Titration mittels Kohlenhydratzählung. Bei welchem Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie für Dosisanpassungen der festgelegte Titrationsalgorithmus angewendet wurde und bei welchem Anteil die Methode der Titration mittels Kohlenhydratzählung, bleibt auf Basis der vom pU vorgelegten Daten unklar. Darüber hinaus musste die Dosierung des Bolusinsulins in den ersten 8 Wochen der Studie stabil gehalten werden. Dies entspricht nicht den Vorgaben gemäß Leitlinie bzw. dem Vorgehen in der Versorgung. Auch der pU gibt in Modul 4 C des Dossiers an, dass in der Praxis im Rahmen der Therapieindividualisierung bei den meisten Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 üblicherweise ein patientenindividuell angepasster Titrationsalgorithmus angewendet werde. Vor dem Hintergrund der Vorgaben zur Titration gemäß Studienplanung ist jedoch nicht davon auszugehen, dass in der Studie patientenindividuelle Dosisanpassungen in dem Maße erfolgten, in dem dies im Versorgungsalltag zu erwarten ist.

Insgesamt ist damit nicht davon auszugehen, dass das Vorgehen in der Studie ONWARDS 6 die gemäß Leitlinie vorgesehene bzw. im Versorgungsalltag angewendete Therapie widerspiegelt. Aus diesem Grund bleibt unklar, ob die Ergebnisse der Studie ONWARDS 6 uneingeschränkt auf Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Diese Unsicherheit wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ONWARDS 6 als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, HbA1c-Wert, akutes Koronarsyndrom, zerebrovaskuläre Ereignisse und Herzversagen wird als niedrig eingestuft. In der Kategorie Nebenwirkungen werden die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schwere Hypoglykämien und schwerwiegende Hypoglykämien als niedrig verzerrt eingestuft, die Endpunkte Abbruch wegen UEs, nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl) und diabetische Ketoacidosen werden wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch und fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch verzerrt eingestuft.

Für die Ergebnisse der Studie ONWARDS 6 bleibt wie zuvor beschrieben zudem unklar, ob sich diese uneingeschränkt auf die Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Auf Basis der Studie ONWARDS 6 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin icodec + Insulin aspart im Vergleich zu Insulin degludec + Insulin aspart, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Morbidität

HbA1c-Wert als ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen

Für den Endpunkt HbA1c-Wert zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen (für die Änderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Studienbeginn) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Insulin icodec + Insulin aspart gegenüber Insulin degludec + Insulin aspart. Für die Beurteilung der Nichtunterlegenheit wird von der EMA für den HbA1c-Wert eine Schwelle von 0,3 Prozentpunkten herangezogen, in aktuellen Dokumenten der amerikanischen Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration [FDA]) findet sich demgegenüber der allgemeine Hinweis, dass die

Größenordnung von Änderungen im HbA1c-Wert gegenüber den Risiken abgewogen werden muss und statistisch signifikante, jedoch geringfügige Senkungen des HbA1c-Werts schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Umständen nicht aufwiegen können. Unabhängig davon ist in der vorliegenden Datensituation der beobachtete Effekt bereits allein deswegen nicht als relevant einzuschätzen, weil das 95 %-Konfidenzintervall des Effekts mit der unteren Grenze von 0,02 % nahe am Nulleffekt liegt. Bei dieser Datenlage ist nicht hinreichend sicher von einem relevanten Effekt auszugehen. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin icodec + Insulin aspart im Vergleich zu Insulin degludec + Insulin aspart, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Auf Basis der von der EMA verwendeten Schwelle von 0,3 Prozentpunkten ist die Nichtunterlegenheit zu Woche 52 nicht nachgewiesen.

Akutes Koronarsyndrom, zerebrovaskuläre Ereignisse, Herzversagen

Für die Endpunkte akutes Koronarsyndrom, zerebrovaskuläre Ereignisse und Herzversagen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin icodec + Insulin aspart im Vergleich zu Insulin degludec + Insulin aspart, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Nierenerkrankung im Endstadium

Für den Endpunkt Nierenerkrankung im Endstadium liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin icodec + Insulin aspart im Vergleich zu Insulin degludec + Insulin aspart, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Diabetische Retinopathien

Für den Endpunkt diabetische Retinopathien liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin icodec + Insulin aspart im Vergleich zu Insulin degludec + Insulin aspart, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie ONWARDS 6 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin icodec + Insulin aspart im Vergleich zu Insulin degludec + Insulin aspart, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein

Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Insulin icodec + Insulin aspart gegenüber Insulin degludec + Insulin aspart, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit jeweils nicht belegt.

Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien

Für den Endpunkt nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Insulin icodec + Insulin aspart gegenüber Insulin degludec + Insulin aspart, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Für den Endpunkt nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 70 mg/dl) liegen keine Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Insulin icodec + Insulin aspart im Vergleich zu Insulin degludec + Insulin aspart, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Schwere Hypoglykämien

Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt schwere Hypoglykämien kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Insulin icodec + Insulin aspart gegenüber Insulin degludec + Insulin aspart, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Schwerwiegende Hypoglykämien (SUEs)

Für den Endpunkt schwerwiegende Hypoglykämien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Insulin icodec + Insulin aspart gegenüber Insulin degludec + Insulin aspart. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Insulin icodec + Insulin aspart gegenüber Insulin degludec + Insulin aspart.

Diabetische Ketoacidosen

Für den Endpunkt diabetische Ketoacidosen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt diabetische Ketoacidosen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Insulin icodec + Insulin aspart gegenüber Insulin degludec + Insulin aspart, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Insulin icodec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigt sich ein negativer Effekt für schwerwiegende Hypoglykämien. Diesem stehen zwar keine positiven Effekte gegenüber, jedoch zeigt sich der negative Effekt mit geringem Ausmaß nicht in der Operationalisierung der schweren Hypoglykämien, sondern ausschließlich für die schwerwiegenden Hypoglykämien. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit schweren Hypoglykämien liegt – besonders im Vergleichsarm – zwar etwas höher als bei den schwerwiegenden Hypoglykämien, liegt jedoch ebenfalls im niedrigen einstelligen Prozentbereich. Insgesamt erscheint die Ableitung eines geringeren Nutzens in der vorliegenden Datensituation nicht gerechtfertigt.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin icodec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Insulin icodec im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Insulin icodec^a – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ^c	Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) ^d	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 muss Insulin icodec gemäß Fachinformation mit Bolusinsulin kombiniert werden, um den Insulinbedarf zu den Mahlzeiten zu decken.</p> <p>b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. In die Studie ONWARDS 6 wurden nur Patientinnen und Patienten mit Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 1 seit mindestens 1 Jahr eingeschlossen, die eine ICT erhielten. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 1 und auf Patientinnen und Patienten, für die eine CT oder eine Insulinpumpe infrage kommt, übertragen werden können. In der Studie ONWARDS 6 wurde Insulin icodec zudem nur in Kombination mit Insulin aspart eingesetzt, nicht mit anderen Bolusinsulinen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf den Einsatz in Kombination mit anderen Bolusinsulinen übertragen werden können.</p> <p>d. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des Diabetes mellitus Typ 1, wenn noch die Option einer Optimierung der Insulintherapie besteht, entspricht nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>CT: konventionelle Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensiviert konventionelle Therapie</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin icodec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Insulin icodec^a

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1	Humaninsulin oder Insulinanaloge (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) ^c
a. Bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 muss Insulin icodec gemäß Fachinformation [2] mit Bolusinsulin kombiniert werden, um den Insulinbedarf zu den Mahlzeiten zu decken. b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. c. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des Diabetes mellitus Typ 1, wenn noch die Option einer Optimierung der Insulintherapie besteht, entspricht nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zusätzlich gibt der pU an, dass Insulin Icodec bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 in Kombination mit Bolusinsulin verabreicht werden muss. Es werden 2 Formen kombinierter Insulintherapie unterschieden, die konventionelle Insulintherapie (CT) und die intensivierete Insulintherapie (ICT). Der pU sieht für die Population der vorliegenden Fragestellung die ICT als relevante Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Dies begründet er damit, dass die ICT in Deutschland den Behandlungsstandard bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 darstellt.

Auf Basis der Angaben in der S3-Leitlinie zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 [3] sowie den Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 [4] stellt die ICT für den Großteil der Patientinnen und Patienten den Behandlungsstandard dar, nur in Ausnahmefällen kommt gemäß S3-Leitlinie als nachrangige Therapieoption auch eine CT mit verbindlicher Vorgabe sowohl der Insulindosis als auch der Abfolge und Größe der Mahlzeiten (feste Kohlenhydratportionen) infrage. Dies betrifft u. a. Patientinnen und Patienten, die den Anforderungen an eine intensivierete Therapie nicht gerecht werden können (z. B. aufgrund von kognitiven Einschränkungen, krankheits- oder altersbedingt) oder Patientinnen und Patienten mit einer erheblichen Adhärenzproblematik in der Langzeitbetreuung [3], die ebenfalls vom Anwendungsgebiet von Insulin icodec umfasst sind.

Zudem sollte gemäß S3-Leitlinie bei Patientinnen und Patienten, die trotz ICT unter zusätzlichem Einsatz einer kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) ihre individuellen Therapieziele nicht erreichen oder bei häufigen Hypoglykämien bzw. rezidivierenden schweren Hypoglykämien, der Einsatz einer Insulinpumpentherapie empfohlen oder zumindest angeboten werden [3]. Insulin icodec darf als lang wirksames Insulinanalogon zwar nicht in Insulinpumpen eingesetzt werden [2], allerdings ist die Patientengruppe, die für eine Pumpentherapie infrage kommt, ebenfalls vom vorliegenden Anwendungsgebiet von Insulin icodec umfasst. Ein Vergleich gegenüber einer Insulinpumpentherapie mit kurz wirksamem Insulin bzw. Insulinanalogon wäre für diese Gruppe entsprechend ebenfalls denkbar.

Für die vorliegende Bewertung bleibt die Einschränkung des pU auf die ICT als relevante Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie insofern ohne Konsequenz, als dass keine Daten zum Vergleich gegenüber den weiteren möglichen Operationalisierungen (CT und Insulinpumpentherapie) der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen (siehe dazu auch Tabelle 17).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Insulin icodec (Stand zum 20.07.2024)
- bibliografische Recherche zu Insulin icodec (letzte Suche am 02.06.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Insulin icodec (letzte Suche am 26.07.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Insulin icodec (letzte Suche am 20.07.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Insulin icodec (letzte Suche am 12.09.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgelistete Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool– RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
NN1436-4625 (ONWARDS 6 ^d)	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6,7]	ja [8,9]

a. Studie, für die der pU Sponsor war
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
 c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen
 d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Nutzenbewertung wird die Studie ONWARDS 6 herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Die Studie wird im nachfolgenden Abschnitt beschrieben.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ONWARDS 6	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 1 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnose Diabetes mellitus Typ 1 ≥ 1 Jahr ▪ HbA1c-Wert < 10 % beim Screening ▪ Vorbehandlung mit Basalinsulin + Bolusinsulin ≥ 1 Jahr 	Insulin icodec (N = 290) Insulin degludec (N = 292) jeweils in Kombination mit Insulin aspart	Screening: 2 Wochen Behandlung: 52 Wochen ^b Nachbeobachtung: 5 Wochen	97 Studienzentren in Deutschland, Indien, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Österreich, Russland, Spanien, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich 04/2021–12/2022	primär: Änderung des HbA1c-Wertes zu Woche 26 sekundär: Morbidität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten, verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. bestehend aus einer 26-wöchigen Hauptphase und einer 26-wöchigen Extensionsphase (gemäß Studienplanung sollten alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergehen)</p> <p>HbA1c: glykiertes Hämoglobin; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich																														
ONWARDS 6	Insulin icodec 700 E/ml 1-mal wöchentlich, s. c. + Insulin aspart 100 E/ml 2–4 × täglich, s. c.	Insulin degludec 100 E/ml 1-mal täglich, s. c. + Insulin aspart 100 E/ml 2–4 × täglich, s. c.																														
	Startdosis, Titration, Dosiserhöhung für Insulin icodec: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Startdosis: patientenindividuell ermittelt^a ▪ Anpassungen der Dosis entsprechend folgender Tabelle^b: 	Startdosis, Titration, Dosiserhöhung für Insulin degludec: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Startdosis: Gemäß der lokalen Fachinformation ▪ Anpassungen der Dosis entsprechend folgender Tabelle^b: 																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">3 aufeinanderfolgende Nüchternplasmaglukosewerte</th> <th>Dosis-anpassung</th> </tr> <tr> <th></th> <th>mmol/l</th> <th>mg/dl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>niedrigster</td> <td>< 4,4</td> <td>< 80</td> </tr> <tr> <td>SMPG-Wert</td> <td>4,4–7,2</td> <td>80–130</td> </tr> <tr> <td></td> <td>> 7,2</td> <td>> 130</td> </tr> </tbody> </table>	3 aufeinanderfolgende Nüchternplasmaglukosewerte		Dosis-anpassung		mmol/l	mg/dl	niedrigster	< 4,4	< 80	SMPG-Wert	4,4–7,2	80–130		> 7,2	> 130	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">3 aufeinanderfolgende Nüchternplasmaglukosewerte</th> <th>Dosis-anpassung</th> </tr> <tr> <th></th> <th>mmol/l</th> <th>mg/dl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>niedrigster</td> <td>< 4,4</td> <td>< 80</td> </tr> <tr> <td>SMPG-Wert</td> <td>4,4–7,2</td> <td>80–130</td> </tr> <tr> <td></td> <td>> 7,2</td> <td>> 130</td> </tr> </tbody> </table>	3 aufeinanderfolgende Nüchternplasmaglukosewerte		Dosis-anpassung		mmol/l	mg/dl	niedrigster	< 4,4	< 80	SMPG-Wert	4,4–7,2	80–130		> 7,2	> 130
3 aufeinanderfolgende Nüchternplasmaglukosewerte		Dosis-anpassung																														
	mmol/l	mg/dl																														
niedrigster	< 4,4	< 80																														
SMPG-Wert	4,4–7,2	80–130																														
	> 7,2	> 130																														
3 aufeinanderfolgende Nüchternplasmaglukosewerte		Dosis-anpassung																														
	mmol/l	mg/dl																														
niedrigster	< 4,4	< 80																														
SMPG-Wert	4,4–7,2	80–130																														
	> 7,2	> 130																														
	Insulin aspart ^c <ul style="list-style-type: none"> ▪ Startdosis: patientenindividuell, entsprechend der bisherigen, mahlzeitenabhängigen Bolusinsulindosis, Wechsel von anderem kurzwirksamen Insulinanalogon 1:1 nach Einheiten ▪ Anpassung der Dosis basierend auf Kohlenhydratzählung^d oder entsprechend folgender Tabelle^e: 																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">niedrigster SMPG-Wert (Vor-Mahlzeit oder bedtime-Wert)</th> <th>Dosisanpassung</th> </tr> <tr> <th>mmol/l</th> <th>mg/dl</th> <th>E</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 4,4</td> <td>< 80</td> <td>-1</td> </tr> <tr> <td>4,4–7,2</td> <td>80–130</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>> 7,2</td> <td>> 130</td> <td>+1</td> </tr> </tbody> </table>	niedrigster SMPG-Wert (Vor-Mahlzeit oder bedtime-Wert)		Dosisanpassung	mmol/l	mg/dl	E	< 4,4	< 80	-1	4,4–7,2	80–130	0	> 7,2	> 130	+1																
niedrigster SMPG-Wert (Vor-Mahlzeit oder bedtime-Wert)		Dosisanpassung																														
mmol/l	mg/dl	E																														
< 4,4	< 80	-1																														
4,4–7,2	80–130	0																														
> 7,2	> 130	+1																														
	Erlaubte Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ mehrfache tägliche Insulininjektionen (Basal- und Bolus-Insulinanaloge) ≥ 1 Jahr vor dem Screening 																															
	Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche Medikamente für die Indikationen Diabetes oder Fettleibigkeit, die nicht unter der erlaubten Vorbehandlung aufgeführt sind, innerhalb 90 Tage vor dem Screening ▪ Start einer neuen oder Änderung der bisherigen Begleitbehandlung für > 14 aufeinanderfolgende Tage, sofern diese sich bekanntermaßen auf das Gewicht oder den Glukosemetabolismus auswirkt (z. B. Behandlung mit Orlistat, Schilddrüsenhormonen oder Kortikosteroiden). 																															

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>a. Patientinnen und Patienten, die vor der Randomisierung Insulin glargin 300 E/ml oder 2-mal täglich Basalinsulin erhalten haben (unabhängig vom HbA1c-Wert bei Screening) oder Patienten mit einem HbA1c-Wert von < 8 % (64 mmol/mol) bei Screening erhielten eine Insulin icodec Startdosis entsprechend ihrer Gesamt-Basalinsulindosis vor Randomisierung × 7 + 50 % ihrer Gesamt-Basalinsulindosis vor Randomisierung als einmalige Insulin icodec Aufsättigungsdosis. Patientinnen und Patienten mit einem HbA1c-Wert von ≥ 8 % (64 mmol/mol) bei Screening erhielten eine Insulin icodec Startdosis entsprechend ihrer Gesamt-Basalinsulindosis vor Randomisierung × 7 + 100 % ihrer Gesamt-Basalinsulindosis vor Randomisierung als einmalige Insulin icodec Aufsättigungsdosis.</p> <p>b. Die individuelle Dosis wurde während der Behandlungsphase basierend auf 3 aufeinanderfolgenden Nüchternplasmaglukosewerten wöchentlich eintitriert (Umsetzung des Treat-To-Target-Ansatzes zur Optimierung der Blutzuckerkontrolle). Es gab kein Maximum oder Minimum der Insulindosen.</p> <p>c. Insulin aspart sollte zu den Hauptmahlzeiten 2- bis 4-mal pro Tag gespritzt werden.</p> <p>d. Eine Dosisanpassung basierend auf Kohlenhydratzählung konnte von Patientinnen und Patienten mit Erfahrung mit dieser Methode durchgeführt werden. Der Prüfarzt oder die Prüffärztin ermittelte dann im Rahmen der Studie das Insulin-zu-Kohlehydrate-Verhältnis und den Insulinsensitivitätsfaktor für jede Mahlzeit.</p> <p>e. Dosisanpassungen durften in der ersten 8 Wochen nur aus Sicherheitsgründen erfolgen. Danach konnten Dosisanpassungen 1-mal wöchentlich mit Hilfe des Prüfarztes oder der Prüffärztin erfolgen. Die Titration wurde 1-mal wöchentlich auf dem niedrigsten Vor-Mahlzeiten- oder bedtime-Nüchternplasmaglukosewert der letzten Woche durchgeführt. Abweichungen vom Titrationsalgorithmus waren nur aufgrund von Sicherheitsbedenken erlaubt. In solchen Fällen musste die Prüffärztin oder der Prüfarzt die Begründung für die Abweichung dokumentieren.</p> <p>E: Einheiten; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; SMPG: Self-measured Plasma Glucose</p>	

Studiendesign

Bei der Studie ONWARDS 6 handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Studie zum Vergleich von Insulin icodec mit Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Insulin aspart. Die Studie umfasste eine randomisierte Behandlungsphase von insgesamt 52 Wochen, bestehend aus einer 26-wöchigen Hauptphase und einer 26-wöchigen Extensionsphase. Dabei sollten gemäß Studienplanung alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergehen.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 1 eingeschlossen, deren Diagnose zu Studieneinschluss mindestens 1 Jahr zurückliegen musste. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem seit mindestens 1 Jahr eine Therapie mit mehrfachen, täglichen Insulininjektionen (Regime mit Basal- und Bolusinsulinanaloge) erhalten und einen HbA1c-Wert von weniger als 10 % aufweisen. Von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten bei denen innerhalb von 180 Tagen vor dem Studieneinschluss ein Myokardinfarkt, ein Schlaganfall oder eine Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris oder aufgrund von einer transitorischen ischämischen Attacke aufgetreten war oder bei denen zu Studieneinschluss

eine chronische Herzinsuffizienz (New-York-Heart-Association[NYHA]-Klasse IV) vorlag, sowie Patientinnen und Patienten mit Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] < 30 ml/min/1,73m²) oder eingeschränkter Leberfunktion. Darüber hinaus waren Patientinnen und Patienten mit bekannter Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung oder mit wiederkehrenden schweren Hypoglykämien im vergangenen Jahr ausgeschlossen.

In die Studie wurden insgesamt 582 Patientinnen und Patienten aufgenommen und zufällig Insulin icodec + Insulin aspart (N = 290) oder Insulin degludec + Insulin aspart (N = 292) zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Basalinsulin-Behandlung vor Studieneintritt (2-mal tägliche Gabe oder Behandlung mit Insulin glargin 300 E/ml versus 1-mal tägliche Gabe) und HbA1c-Wert bei Screening (< 8 % oder ≥ 8 %). Die Patientinnen und Patienten wurden in jedem Stratum zufällig zur Behandlung mit 1-mal wöchentlichem Insulin icodec oder 1-mal täglichem Insulin degludec als Basalinsulin jeweils in Kombination mit Insulin aspart als Bolusinsulin zugeteilt.

Die Behandlung mit Basalinsulin im Interventionsarm und im Vergleichsarm erfolgte in der Studie ONWARDS 6 auf Basis eines für alle Patientinnen und Patienten identischen, fixen Titrationsalgorithmus basierend auf 3 aufeinanderfolgenden Nüchternplasmaglukosewerten (siehe Tabelle 7). Patientinnen und Patienten erhielten außerdem im Interventions- und Vergleichsarm zusätzlich Insulin aspart als Bolusinsulin. Die Bolusinsulin-Dosis zu Studienbeginn wurde anhand der Dosis der bestehenden Therapie mit Bolusinsulin zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bestimmt und musste in den ersten 8 Wochen der Studie stabil gehalten werden. Anpassungen waren innerhalb dieses Zeitraums nur aufgrund von Sicherheitsgründen erlaubt. Nach den ersten 8 Wochen konnten Anpassungen 1-mal wöchentlich abhängig vom selbst-gemessenen Plasmaglukosewert nach einem fixem Titrationsalgorithmus mithilfe des Prüfarztes erfolgen. Alternativ konnte die Titration nach Einschätzung des Prüfarztes auch basierend auf einer Kohlenhydratzählung erfolgen. Die Titration mittels Kohlenhydratzählung sollte nur bei Patientinnen und Patienten mit Erfahrung in dieser Methode nach entsprechender Schulung durch die Prüfarztin oder den Prüfarzt angewendet werden. Im Rahmen dieser Methode ermittelte die Prüfarztin oder der Prüfarzt das Insulin-zu-Kohlehydrate-Verhältnis und den Insulinsensitivitätsfaktor für jede Mahlzeit. Patientinnen und Patienten konnten Korrekturen der Bolusdosen in Absprache mit der Prüfarztin oder dem Prüfarzt anwenden. Die Abschätzung der Korrektur-Bolusdosen erfolgte hierbei ebenfalls durch die Prüfarztin oder den Prüfarzt (siehe hierzu auch Textabschnitt zur Behandlung mit der Studienmedikation).

Die Titration der Insulindosierungen von Basal- und Bolusinsulin erfolgte im Rahmen der Studie in beiden Behandlungsarmen anhand eines Zielwertkorridors für den Nüchternblutzucker, wobei ein Bereich von 80 bis 130 mg/dl angestrebt wurde. Abweichungen vom Titrationsalgorithmus waren nur aufgrund von Sicherheitsbedenken

erlaubt. In solchen Fällen musste die Prüferin bzw. der Prüfer die Begründung für die Abweichung dokumentieren.

Die Behandlung mit Insulin icodec erfolgte im Interventionsarm weitestgehend gemäß den Vorgaben in der Fachinformation [2]. Patientinnen und Patienten mit einem HbA1c-Wert $\geq 8\%$, die im Rahmen der Vortherapie nicht Insulin glargin 300 E/ml oder 2-mal tägliche Injektionen von Basalinsulin erhalten hatten, erhielten eine zusätzliche einmalige Injektion von 100 % der Insulin icodec Dosis. Dies entspricht nicht der Fachinformation von Insulin icodec, die bei Diabetes mellitus Typ 1 eine einmalige Aufsättigungsdosis von zusätzlichen 50 % der Insulin icodec Dosis vorsieht. Im weiteren Verlauf erfolgte die Behandlung dann entsprechend der Fachinformation, wobei der verwendete Titrationsalgorithmus nicht Teil der Fachinformation ist [2]. In der vorliegenden Datensituation bleibt die erhöhte Aufsättigungsdosis für einen Teil der Patientinnen und Patienten ohne Konsequenz. Dies ist darin begründet, dass zum einen nur ein Teil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die erhöhte Dosierung über einen kurzen Zeitraum zu Beginn der Studie erhalten hat. Zudem geht aus den vorliegenden Daten zum zeitlichen Verlauf der schwerwiegenden Hypoglykämien (PT; SUEs) nicht hervor, dass die Ereignisse vermehrt zu Beginn der Studie aufgetreten sind (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1).

Im Vergleichsarm der Studie erfolgte die Behandlung mit Insulin degludec gemäß den Vorgaben der Fachinformation [10]. Der in der Studie verwendete Titrationsalgorithmus ist jedoch auch in der Fachinformation von Insulin degludec nicht beschrieben.

Die Behandlung mit Insulin aspart weicht bezüglich der Dosierung in den ersten 8 Wochen der Studie von den Vorgaben der Fachinformation ab [11]. Gemäß Fachinformation wird für die Anwendung eine Überwachung des Blutzuckerspiegels und eine Anpassung der Insulindosis empfohlen. In der Studie musste die Dosierung in den ersten 8 Wochen jedoch stabil gehalten werden und durfte nur aufgrund von Sicherheitsbedenken angepasst werden. Zur detaillierten Erläuterung und den Konsequenzen für die vorliegende Bewertung siehe Textabschnitt Behandlung mit der Studienmedikation.

Patientinnen und Patienten wurden im Rahmen der Studie mittels CGM System überwacht (Dexcom G6). Die über das System erhobenen Daten wurden lediglich herangezogen, um die glykämische Kontrolle zu beurteilen, z. B. mittels Erhebung der Zeit im Zielbereich von 70 mg/dl bis 180 mg/dl. Sowohl für Anpassungen der Insulindosis gemäß dem oben beschriebenen Titrationsalgorithmus als auch für die Erhebung von Hypoglykämien wurden dagegen durch die Patientinnen und Patienten selbst gemessene Blutzuckerwerte verwendet. Patientinnen und Patienten sowie Prüferinnen und Prüfer hatten jedoch Zugriff auf die Daten des CGM-Systems, und Patientinnen und Patienten sollten gemäß Studienplanung bei hypoglykämischen Episoden, die durch das CGM erfasst wurden, eine Selbstmessung durchführen. Falls sich ein Plasmaglukose (PG)-Wert außerhalb des Zielbereichs (< 70 mg/dl)

bestätigte, wurde die Hypoglykämie als Ereignis im elektronischen Tagebuch erfasst, und es wurden Kohlenhydrate verabreicht und Dosisanpassungen der blutzuckersenkenden Therapie vorgenommen.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA1c-Werts nach 26 Wochen. Das primäre Ziel der Studie war es dabei, die Nicht-Unterlegenheit im Vergleich zu Insulin degludec hinsichtlich der Veränderung des HbA1c-Werts zu Woche 26 zu zeigen. Sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorie Morbidität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Studiendurchführung (Protokollabweichungen)

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass wichtige Protokollabweichungen in größerem Umfang aufgetreten sind (s. Tabelle 18 in I Anhang B). Dabei wurden deutlich mehr wichtige Protokollabweichungen im Interventionsarm als im Vergleichsarm erfasst (146 vs. 84). In den Unterlagen werden die wichtigen Protokollabweichungen als Subject Level Important Protocol Deviations bezeichnet. Es bleibt unklar, ob dies so zu verstehen ist, dass es sich um die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit wichtiger Protokollabweichung handelt, oder ob sich die Angaben auf die Ereignisse beziehen. Ein deutlicher Unterschied für einzelne Kategorien von wichtigen Protokollabweichungen zwischen den Studienarmen zeigt sich bei der Verabreichung der Studienmedikation (48 vs. 19). Es bleibt jedoch unklar, inwiefern von der gemäß Studienplanung vorgesehenen Behandlung abgewichen wurde. Zudem bleibt unklar, ob sich der Unterschied ggf. daraus ergibt, dass es mehr Abweichungen insgesamt gab und nicht darauf, dass eine unterschiedliche Anzahl an Patientinnen und Patienten wichtige Protokollabweichungen hatte. Weitere wichtige Protokollabweichungen sind nicht in großem Umfang aufgetreten, und es zeigten sich keine deutlichen Unterschiede zwischen den Studienarmen. Insgesamt ergibt sich für die vorliegende Bewertung aus den Unterschieden zwischen den Armen bezüglich wichtiger Protokollabweichungen keine Konsequenz für die Bewertung.

Limitation der Studie ONWARDS 6

Behandlung mit der Studienmedikation

Gemäß Leitlinie zur Therapie des Typ-1-Diabetes [3] erfolgen im Rahmen der ICT Blutglukosekorrekturen und Insulindosierung eigenverantwortlich durch die Patientin oder den Patienten. In der Studie wurden Anpassungen dagegen für alle Patientinnen und Patienten nach einem festgelegten Titrationsalgorithmus vorgenommen. Dabei waren auch Anpassungen der Dosierung des Bolusinsulins nur nach Abstimmung mit dem Prüfarzt oder der Prüfarztin möglich, auch im Rahmen der Titration mittels Kohlenhydratzählung. Bei welchem Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie für Dosisanpassungen der festgelegte Titrationsalgorithmus angewendet wurde und bei welchem Anteil die Methode der Titration mittels Kohlenhydratzählung, bleibt auf Basis der vom pU vorgelegten Daten unklar. Darüber hinaus musste die Dosierung des Bolusinsulins in den ersten 8 Wochen der

Studie stabil gehalten werden. Dies entspricht nicht den Vorgaben gemäß Leitlinie bzw. dem Vorgehen in der Versorgung. Auch der pU gibt in Modul 4 C des Dossiers an, dass in der Praxis im Rahmen der Therapieindividualisierung bei den meisten Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 üblicherweise ein patientenindividuell angepasster Titrationsalgorithmus angewendet werde. Vor dem Hintergrund der Vorgaben zur Titration gemäß Studienplanung ist jedoch nicht davon auszugehen, dass in der Studie patientenindividuelle Dosisanpassungen in dem Maße erfolgten, in dem dies im Versorgungsalltag zu erwarten ist.

Insgesamt ist damit nicht davon auszugehen, dass das Vorgehen in der Studie ONWARDS 6 die gemäß Leitlinie vorgesehene bzw. im Versorgungsalltag angewendete Therapie widerspiegelt. Aus diesem Grund bleibt unklar, ob die Ergebnisse der Studie ONWARDS 6 uneingeschränkt auf Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Diese Unsicherheit wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart

Studie Charakteristikum Kategorie	Insulin icodec + Insulin aspart N = 290	Insulin degludec + Insulin aspart N = 292
ONWARDS 6		
Alter [Jahre], MW (SD)	44 (14,1)	44 (14,1)
Geschlecht [w / m], %	43 / 57	41 / 59
Abstammung, n (%)		
Afrikanisch	9 (3)	2 (1)
Asiatisch	51 (18)	72 (25)
Kaukasisch	230 (79)	218 (75)
Geographische Region, n (%)		
Asien	48 (17)	68 (23)
Europa	136 (47)	139 (48)
Nordamerika	106 (37)	85 (29)
Diabetesdauer [Jahre], MW (SD)	20,1 (13,2)	19,0 (12,9)
HbA1c-Wert in % bei Randomisierung MW (SD)	7,6 (1,0)	7,6 (0,9)
HbA1c-Wert in % bei Randomisierung, n (%)		
≤ 8,5	235 (81)	242 (83)
> 8,5	55 (19)	50 (17)
Nüchternplasmaglukose in mg/dl, Median [Min; Max]	169,4 (43,3; 441,5)	156,8 (39,6; 499,2)
Körpergewicht in kg MW (SD)	78,7 (17,6)	77,1 (16,8)
BMI in kg/m ² , MW (SD)	26,8 (5,0)	26,2 (4,5)
Therapieabbruch ^a , n (%)	28 (10 ^b)	14 (5 ^b)
Studienabbruch ^c , n (%)	16 (6 ^b)	11 (4 ^b)
a. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Sonstige (16 vs. 7) und Rückzug der Einverständniserklärung (5 vs. 4). b. eigene Berechnung c. Der häufigste Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war der Rückzug der Einverständniserklärung (13 vs. 9). BMI: body mass index; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie ONWARDS 6 weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 44 Jahre alt, mehrheitlich männlich (57 % bzw. 59 %) und wurden vor allem in Europa in die Studie eingeschlossen (47 % bzw. 48 %). Die mittlere Diabetesdauer betrug 20 bzw. 19 Jahre und der mittlere HbA1c-Wert lag zum Zeitpunkt der Randomisierung bei 7,6 %, Die Therapie wurde häufiger im Interventionsarm abgebrochen als im Vergleichsarm (10 % bzw. 5 %). Der häufigste Grund für den Abbruch der Therapie war dabei die Kategorie Sonstige

mit 6 % bzw. 2 %. Aus dem Dossier geht nicht hervor, aus welchen Gründen Abbrüche der Therapie in dieser Kategorie aufgetreten sind. Aus der Publikation zur Studie [8] geht jedoch hervor, dass im Interventionsarm 9 Patientinnen und Patienten in dieser Kategorie die Therapie aus Gründen abbrachen, die mit der Kontrolle der Blutzuckerwerte in Verbindung stehen (z. B. aufgrund von häufigem Auftreten zu niedriger Werte oder aufgrund einer hohen Variabilität der Werte). Demgegenüber traten solche Abbrüche in der Kategorie Sonstige bei keiner Patientin / keinem Patienten im Vergleichsarm auf. Die Studie abgebrochen hat mit 6 % bzw. 4 % ein vergleichbarer, geringer Anteil an Patientinnen und Patienten in Interventions- bzw. Vergleichsarm.

Tabelle 9 zeigt die antidiabetische Medikation, die Patientinnen und Patienten in der Studie ONWARDS 6 zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie erhielten.

Tabelle 9: Angaben zur antidiabetischen Therapie zum Zeitpunkt des Screenings – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart

Charakteristikum Kategorie	Patientinnen und Patienten in ONWARDS 6 antidiabetische Therapie bei Studieneinschluss n (%) ^a	
	Insulin icodec + Insulin aspart N = 290	Insulin degludec + Insulin aspart N = 292
Basal Bolus Therapie	290 (100)	292 (100)
Basalinsulin 1-mal täglich + Bolusinsulin 3-mal täglich	227 (78)	234 (80)
Basalinsulin 2-mal täglich + Bolusinsulin 3-mal täglich	33 (11)	34 (12)
Basalinsulin 1-mal täglich + Bolusinsulin 2-mal täglich	10 (3)	7 (2)
Basalinsulin 1-mal täglich + Bolusinsulin abweichend ^b	9 (3)	8 (3)
Basalinsulin 2-mal täglich + Bolusinsulin 4-mal täglich	2 (< 1)	3 (1)
Basalinsulin 1-mal täglich + Bolusinsulin 4-mal täglich	4 (1)	1 (< 1)
Basalinsulin 1-mal täglich + Bolusinsulin > 4-mal täglich	1 (< 1)	3(1)
Basalinsulin 2-mal täglich + Bolusinsulin > 4-täglich	2 (< 1)	0 (0)
Basalinsulin 2-mal täglich + Bolusinsulin abweichend ^b	1 (< 1)	1 (< 1)
Basalinsulin 2-mal täglich + Bolusinsulin 2-mal täglich	1 (< 1)	0 (0)
Basalinsulin 1-mal täglich + Bolusinsulin 1-mal täglich	0 (0)	1 (< 1)
Basalinsulin einmal täglich		
Insulin degludec	117 (40)	111 (38)
Insulin detemir	9 (3)	9 (3)
Insulin glargin 100 E / ml	80 (28)	78 (27)
Insulin glargin 300 E / ml	45 (16)	55 (19)
Insulin isophan	0 (0)	1 (< 1)
Basalinsulin 2-mal täglich		
Insulin degludec	3 (1)	2 (< 1)
Insulin degludec + Insulin glargin 100 E / ml	0 (0)	1 (< 1)
Insulin detemir	11 (4)	20 (7)
Insulin glargin 100 E / ml	17 (6)	13 (4)
Insulin glargin 100 E / ml + Insulin degludec	1 (< 1)	0 (0)
Insulin glargin 300 E / ml	5 (2)	2 (< 1)
Insulin isophan	2 (< 1)	0 (0)
a. eigene Berechnung		
b. abweichende Frequenz, beinhaltet Patientinnen und Patienten mit Kohlenhydratzählung		
E: Einheiten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter und Patienten		

Die antidiabetische Therapie, die die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschluss erhielten, ist zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie

ONWARDS 6 weitestgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten erhielten überwiegend 1-mal täglich Basalinsulin und 3-mal täglich Bolusinsulin (78 % bzw. 80 %). Ein großer Teil der Patientinnen und Patienten erhielt dabei im Vergleichsarm bereits zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie Insulin degludec als 1-mal tägliches Basalinsulin. Angaben zum verabreichten Bolusinsulin liegen nicht vor, sodass nicht beurteilt werden kann, wie viele Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Screenings auch bereits Insulin aspart erhielten. Anpassungen der Insulindosis gemäß dem in der Studie vorgesehenen Titrationsalgorithmus, sollten jedoch unabhängig von der Therapie zum Zeitpunkt des Screenings erfolgen, sodass davon auszugehen ist, dass eine Optimierung der Therapie im Rahmen der Studie erfolgte, sofern diese erforderlich war. Auch für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die bereits zum Zeitpunkt des Screenings Insulin degludec bzw. eine Kombination aus Insulin degludec und Insulin aspart erhielten, wird daher nicht davon ausgegangen, dass eine unzureichende Therapie vor Studienbeginn im Rahmen der Studie fortgeführt wurde.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ONWARDS 6	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ONWARDS 6 als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt einerseits an, dass die Studienpopulation der ONWARDS 6 zum Großteil Patientinnen und Patienten aus Europa und Amerika umfasste (ca. 83 % im Interventionsarm und ca. 77 % im Vergleichsarm), sich zu ca. drei Viertel aus Patientinnen und Patienten

kaukasischer Herkunft zusammensetzte und zu einem nennenswerten Anteil aus Patientinnen und Patienten bestand, die in deutschen Studienzentren rekrutiert wurden. Insgesamt entspricht die Studienpopulation aus Sicht des pU damit einer Diabetes mellitus Typ 1 Population in Deutschland und der pU sieht die ausgewerteten Ergebnisse der Studienpopulation als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext an.

Der pU verweist im Rahmen der Diskussion der Ergebnisse der Studie ONWARDS 6 andererseits jedoch darauf, dass im Gegensatz zum Vorgehen in der Studie in der Praxis im Rahmen der Therapieindividualisierung üblicherweise ein patientenindividuell angepasster Titrationsalgorithmus, bei den meisten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 unter Zuhilfenahme eines CGM-Geräts, angewendet wird. Dazu gibt er zudem an, dass kleinere Titrationschritte (10 Einheiten anstelle von 20 Einheiten pro Woche), längere Titrationsintervalle (Titration alle 4 Wochen anstelle von jeder Woche), um das Erreichen eines Steady-State abzuwarten, oder auch eine Anpassung des Bolusinsulins im klinischen Praxisalltag das Auftreten von Hypoglykämien reduzieren könnten.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe auch Abschnitt I 3.2.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - HbA1c-Wert als ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen
 - akutes Koronarsyndrom
 - zerebrovaskuläre Ereignisse
 - Herzversagen
 - Nierenerkrankung im Endstadium
 - diabetische Retinopathien
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien
 - PG < 54 mg/dl
 - PG < 70 mg/dl
 - schwere Hypoglykämien
 - schwerwiegende Hypoglykämien (bevorzugter Begriff [PT], SUE)
 - diabetische Ketoacidosen (PT, UE)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 C) weitere Endpunkte heranzieht. Der Endpunkt Körpergewicht wird in der vorliegenden Bewertung ergänzend dargestellt.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart

Studie	Endpunkte															
	Gesamtmortalität ^a	HbA1c-Wert	Akutes Koronarsyndrom ^b	Zerebrovaskuläre Ereignisse ^c	Herzversagen ^d	Nierenerkrankung im Endstadium	Diabetische Retinopathien	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl)	Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 70 mg/dl)	Schwere Hypoglykämien ^e	Schwerwiegende Hypoglykämien (PT, SUE)	Diabetische Ketoacidosen (PT, UE)	Weitere spezifische UEs
ONWARDS 6	j	j	j	j	j	n ^f	n ^g	n ^h	j	j	j	n ⁱ	j	j	j	n ^j
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.</p> <p>b. umfasst folgende adjudizierte Ereignisse: alle Arten des akuten Herzinfarkts und instabile Angina Pectoris, welche Hospitalisierung erforderte</p> <p>c. umfasst Schlaganfälle nach Adjudizierung folgender Ereignisse: Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (Episode einer fokalen oder globalen neurologischen Dysfunktion, verursacht durch Gehirn-, Rückenmarks-, oder retinaler Gefäßverletzung als Folge einer Blutung oder Ischämie, mit oder ohne Infarkt)</p> <p>d. Durch den pU in Modul 4 C des Dossiers als Heart failure bzw. Herzinfarkt bezeichnet; aus den Studienunterlagen geht hervor, dass der Endpunkt folgende adjudizierte Ereignisse umfasst: neue Episode oder Verschlechterung bereits vorhandenen Herzversagens, welche zu einer dringenden, außerplanmäßigen Hospitalisierung oder dem Besuch einer Klinik / Praxis / Notaufnahme führte</p> <p>e. definiert über folgende Kriterien: erforderten die Hilfestellung medizinischen Fachpersonals zur Behandlung mit Glukagon oder Glukose i. v.; waren lebensbedrohlich; führten zu einem Krankenhausaufenthalt oder waren durch schwere neuroglykopenische Symptome gekennzeichnet</p> <p>f. In der Studie erfolgte keine dezidierte Erhebung von Nierenerkrankungen im Endstadium, zur Erläuterung siehe nachfolgender Textabschnitt</p> <p>g. In der Studie erfolgte keine dezidierte Erhebung von diabetischen Retinopathien, zur Erläuterung siehe nachfolgender Textabschnitt</p> <p>h. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>i. In der Studie wurden Hypoglykämien anhand der PG-Schwellenwerte 70 mg/dl und 54 mg/dl erhoben. Auswertungen zu nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien legt der pU in Modul 4 C des Dossiers ausschließlich für den Schwellenwert 54 mg/dl vor.</p> <p>j. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in der vom pU vorgelegten Studie aufgetretenen UEs identifiziert.</p> <p>HbA1c: glykiertes Hämoglobin; i. v.: intravenös; j: ja; n: nein; PG: Plasmaglukose; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>																

Morbidität

HbA1c-Wert

Bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 stellt der HbA1c-Wert ein ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen (z. B. diabetische Retinopathie, Neuropathie) dar [12-15]. Der pU stellt Mittelwertdifferenzen der Änderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Studienbeginn dar. Diese Operationalisierung war in der Studie präspezifiziert und wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Kombinierter Endpunkt zu kardiovaskulären Ereignissen

Der pU legt in Modul 4 C des Dossiers Auswertungen zu einem kombinierten Endpunkt vor, der kardiovaskuläre Ereignisse umfasst, die im Rahmen der Studie ONWARDS 6 über die UE-Erhebung erfasst und durch ein externes verblindetes Komitee (EAC) bewertet wurden. Dabei legt der pU sowohl Auswertungen zu kardiovaskulären UEs unabhängig vom Schweregrad als auch Auswertungen zu schweren kardiovaskulären UEs bzw. schwerwiegenden kardiovaskulären UEs vor. In Abschnitt 4.2.5.2.2.3 in Modul 4 C des Dossiers gibt der pU an, dass in diesen Auswertungen folgende Ereignisse berücksichtigt werden: akutes Koronarsyndrom, zerebrovaskuläre Ereignisse oder Herzinfarkt. Aus den Studienunterlagen geht jedoch hervor, dass unter die Komponente akutes Koronarsyndrom auch ein akuter Myokardinfarkt fallen würde und als dritte Komponente wird stattdessen Herzversagen (Heart Failure) anstelle von Herzinfarkt aufgeführt. Auch in Anhang 4-G in Modul 4 C des Dossiers bezeichnet der pU die dritte Komponente als Herzversagen (Heart Failure). Vor diesem Hintergrund, wird zwar davon ausgegangen, dass die zusammenfassende Auswertung sich auf die 3 Komponenten akutes Koronarsyndrom, zerebrovaskuläres Ereignis und Herzversagen bezieht. Da eine direkte Zuordnung in Anhang 4-G in Modul 4 C jedoch nicht erfolgt, werden die Einzelkomponenten für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. In der Studie ONWARDS 6 sind sowohl in den Einzelkomponenten als auch in der kombinierten Auswertung über die 3 Komponenten in beiden Studienarmen nur bei einzelnen Patientinnen und Patienten Ereignisse aufgetreten, sodass dies für die vorliegende Bewertung ohne Konsequenz bleibt.

Nierenerkrankungen im Endstadium

In der Studie erfolgt keine dezidierte Erhebung von Nierenerkrankungen im Endstadium. Der pU legt zudem auch keine Daten auf Basis von UE-Auswertungen vor, die zur Abbildung des Endpunkts geeignet sind. Geeignet wären beispielsweise Ergebnisse zu einem kombinierten Endpunkt basierend auf einer eGFR < 15 ml/min/1,73 m², einer Nierentransplantation oder dem Beginn einer chronischen Dialyse [16]. Da der pU keine Auswertungen zu einer geeigneten Operationalisierung vorlegt, liegen für die vorliegende Bewertung zum Endpunkt Nierenerkrankung im Endstadium keine Daten vor.

Diabetische Retinopathien

In der Studie erfolgt keine dezidierte Erhebung von diabetischen Retinopathien. Der pU legt zudem auch keine Daten auf Basis von UE-Auswertungen vor, die zur Abbildung des Endpunkts geeignet sind. Da der pU keine Auswertungen zu einer geeigneten Operationalisierung vorlegt, liegen für die vorliegende Bewertung zum Endpunkt diabetische Retinopathien keine Daten vor.

Nebenwirkungen

Gesamtrate UEs und SUEs

Für die Gesamtraten der UEs und SUEs legt der pU in Modul 4 C des Dossiers jeweils Auswertungen sowohl unter Berücksichtigung aller Ereignisse als auch ohne Berücksichtigung von nicht schweren, symptomatischen bzw. schwerwiegenden Hypoglykämien vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Auswertungen unter Berücksichtigung aller Ereignisse ergänzend dargestellt bzw. herangezogen, da es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Hypoglykämien um Nebenwirkungen handelt, die für die Nutzenbewertung sowohl separat als spezifisches UE als auch als Teil der Gesamtraten betrachtet werden. In der vorliegenden Datensituation zeigen sich unabhängig von der Operationalisierung der Gesamtraten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, sodass das Vorgehen des pU für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz bleibt.

Hypoglykämien

In Modul 4 C des Dossiers legt der pU verschiedene Auswertungen zu Hypoglykämien vor, die zum Teil post hoc für das Dossier durchgeführt wurden.

- Zum einen legt der pU post hoc Auswertungen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer nicht schweren Hypoglykämie vor, die durch einen PG-Wert < 54 mg/dl bestätigt und zusätzlich von hypoglykämischen Symptomen begleitet wurde.
- Darüber hinaus legt der pU post hoc Auswertungen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie vor, die über folgende Kriterien definiert waren: Sie erforderten die Hilfestellung medizinischen Fachpersonals zur Behandlung mit Glukagon oder Glukose i. v.; waren lebensbedrohlich; führten zu einem Krankenhausaufenthalt oder waren durch schwere neuroglykopenische Symptome gekennzeichnet.
- Der pU legt zusätzlich Auswertungen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie vor, die in der Studie als SUE über das PT Hypoglykämie gemäß MedDRA erfasst wurden.
- Darüber hinaus legt der pU eine post hoc Auswertung auf Basis von SUEs vor, die eine Sammlung von PTs beinhaltet, die der pU als mit Hypoglykämien assoziiert einstuft.

Dabei wurden SUE der folgenden PT berücksichtigt: Glykopenie, Hypoglykämie, hypoglykämischer Krampfanfall, Bewusstlosigkeit bei Hypoglykämie, hypoglykämische Enzephalopathie, hypoglykämisches Koma, hypoglykämischer Schock, Hypoglykämie nicht wahrgenommen, Neuroglykopenie sowie postprandiale Hypoglykämie.

In der Studie war dagegen eine Erfassung von

- Hypoglykämien mit PG-Werten zwischen 54 mg/dl und 70 mg/dl (unabhängig vom Auftreten von Symptomatik),
- von Hypoglykämien mit PG-Werten kleiner 54 mg/dl als klinische signifikante Hypoglykämien (unabhängig vom Auftreten von Symptomatik) und von
- schweren Hypoglykämien vorgesehen. Schwere Hypoglykämien waren hierbei gemäß Studienplanung nicht durch einen spezifischen PG-Wert, sondern durch schwere kognitive Einschränkungen mit der Notwendigkeit von Hilfe durch eine andere Person charakterisiert. Die Hilfe durch eine andere Person konnte die Gabe von Kohlenhydraten, Glukagon oder andere Handlungen zur Korrektur der Hypoglykämie beinhalten.
- Im Studienbericht liegen zusätzlich Auswertungen zu der zuvor beschriebenen PT-Sammlung auf Basis von SUEs vor, die als mit Hypoglykämien assoziiert eingestuft wurden. Der pU begründet die Durchführung dieser post hoc Auswertungen in Modul 4 C des Dossiers damit, dass die Tatsache, dass statistisch signifikant mehr Patientinnen und Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie im Interventionsarm als im Vergleichsarm aufgetreten sind, zu einer genaueren Untersuchung führte, in deren Rahmen die zusätzliche post hoc Analyse mittels der PT-Sammlung erfolgte.

Für die vorliegende Bewertung werden ausschließlich die post hoc Auswertungen zu nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien (PG-Wert < 54 mg/dl), zu schweren Hypoglykämien sowie die Auswertungen zu schwerwiegenden Hypoglykämien, die als SUEs erfasst wurden, herangezogen. Der pU berücksichtigt für seine Bewertung zusätzlich auch die Auswertung zur post hoc Sammlung von PTs auf Basis von SUEs, die von ihm als „mit Hypoglykämien assoziiert“ eingestuft wurden. Diese Auswertung ist für die vorliegende Bewertung jedoch nicht geeignet, da die Auswahl der PTs post hoc erfolgte und somit nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Zusammenstellung ergebnisgesteuert erfolgte.

Für die vorliegende Bewertung sind zudem Auswertungen zu nicht schweren, symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien für den PG-Schwellenwert 70 mg/dl relevant. Zu diesem Schwellenwert hat der pU jedoch keine Auswertungen zu Ereignissen vorgelegt, die mit einer Symptomatik einhergingen, obwohl ihm dies auf Basis der Erhebungen im Rahmen der Studie analog zu den Auswertungen zum Schwellenwert 54 mg/dl möglich gewesen wäre.

Insgesamt fällt auf, dass in der Studie der Anteil der Patientinnen und Patienten mit nicht schweren, symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl) anhand der post hoc Auswertung, die der pU für das Dossier vorgelegt hat, im Vergleich zu den in der Studie erfassten Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanten Hypoglykämien, die ausschließlich anhand des PG-Werts ohne Vorliegen von Symptomatik erhoben wurden, sehr gering ist (siehe Tabelle 19 in I Anhang C für die Ergebnisse zu den Operationalisierungen gemäß Studienplanung). Eine mögliche Erklärung dafür, dass der Großteil der Patientinnen und Patienten keine Symptomatik entwickelte, könnte sein, dass in der Studie eine kontinuierliche Überwachung mittels CGM erfolgte. Anpassungen der Therapie waren dabei bereits bei hypoglykämischen Alarmsignalen vorgesehen, die in der Studie über den Schwellenwert 70 mg/dl erfasst wurden.

Anmerkungen zu Hypoglykämien in der Fachinformation bzw. aus dem Zulassungsverfahren

Die europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hat im Rahmen des Zulassungsverfahrens neben den Anteilen an Patientinnen und Patienten mit Ereignis auch die aufgetretenen Ereignisse (d. h. Auswertungen zu Erst- und Folgeereignissen) diskutiert [9]. Zu den Ereignissen, die für die Operationalisierungen gemäß Studienplanung erfasst wurden, siehe Tabelle 19 in I Anhang C. Auf Basis der Zusammenschau der Ergebnisse zu Hypoglykämien entsprechend der Operationalisierung gemäß Planung der Studie ONWARDS 6 hat die EMA einen Warnhinweis in die Fachinformation aufgenommen, dass es bei Patientinnen und Patienten mit Typ 1 Diabetes, die mit Insulin icodec behandelt wurden, ein erhöhtes Hypoglykämierisiko verglichen mit Insulin degludec gab. Patientinnen und Patienten mit Typ 1 Diabetes sollten gemäß Fachinformation demzufolge nur mit Insulin icodec behandelt werden, wenn ein eindeutiger Nutzen von einer einmal wöchentlichen Dosierung erwartet wird [2,9]. Dabei liegen weder in der Fachinformation noch im Bewertungsbericht der EMA klare Kriterien vor, anhand derer dies beurteilt werden soll.

Im Zusammenhang mit den höheren Ereignisraten, die für Hypoglykämien beobachtet wurden, wurde im Bewertungsbericht der EMA zudem auch die erhöhte Aufsättigungsdosis von 100 % in Woche 1 für einen Teil der Patientinnen und Patienten in der Studie ONWARDS 6 diskutiert und aus Sicherheitsgründen nicht in die Fachinformation aufgenommen (zur Erläuterung der Aufsättigungsdosis siehe auch Abschnitt I 3.2). Für die vorliegende Bewertung bleibt dies jedoch ohne Konsequenz, da aus den vorliegenden Daten zum zeitlichen Verlauf der schwerwiegenden Hypoglykämien (PT; SUEs) nicht hervorgeht, dass die Ereignisse vermehrt zu Beginn der Studie aufgetreten sind. Lediglich bei einem Patienten im Interventionsarm trat das erste Ereignis bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Rahmen der Studie auf, nach 17 Tagen nach Erhalt der Aufsättigungsdosis. Bei allen weiteren Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis im Interventionsarm trat dieses frühestens nach 99 Tagen nach Erhalt der Aufsättigungsdosis auf. Auch die weiteren Ereignisse bei dem

Patienten mit dem 1. Ereignis an Tag 17 traten zu deutlich späteren Zeitpunkten auf (100, 108 und 219 Tage nach der Aufsättigungsdosis). Zu den post hoc Auswertungen zu nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien (PG-Wert < 54 mg/dl) und schweren Hypoglykämien liegen keine Angaben dazu vor, zu welchem Zeitpunkt im Studienverlauf Ereignisse aufgetreten sind.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart

Studie	Studienebene	Endpunkte															
		Gesamtmortalität ^a	HbA1c-Wert	Akutes Koronarsyndrom ^b	Zerebrovaskuläre Ereignisse ^c	Herzversagen ^d	Nierenerkrankung im Endstadium	Diabetische Retinopathien	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG)	Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG)	Schwere Hypoglykämien ^e	Schwerwiegende Hypoglykämien (PT, SUE)	Diabetische Ketoacidosen (PT, UE)	Weitere spezifische UEs
ONWARDS 6	N	N	N	N	N	N	– ^f	– ^g	– ^h	N	H ⁱ	H ^j	– ^k	N	N	H ^j	– ^l

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
 b. umfasst folgende adjudizierte Ereignisse: alle Arten des akuten Herzinfarkts und instabile Angina Pectoris, welche Hospitalisierung erforderte
 c. umfasst Schlaganfälle nach Adjudizierung folgender Ereignisse: Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (Episode einer fokalen oder globalen neurologischen Dysfunktion, verursacht durch Gehirn-, Rückenmarks-, oder retinaler Gefäßverletzung als Folge einer Blutung oder Ischämie, mit oder ohne Infarkt)
 d. Durch den pU in Modul 4 C des Dossiers als Heart failure bzw. Herzinfarkt bezeichnet; aus den Studienunterlagen geht hervor, dass der Endpunkt folgende adjudizierte Ereignisse umfasst: neue Episode oder Verschlechterung bereits vorhandenen Herzversagens, welche zu einer dringenden, außerplanmäßigen Hospitalisierung oder dem Besuch einer Klinik / Praxis / Notaufnahme führte
 e. definiert über folgende Kriterien: erforderten die Hilfestellung medizinischen Fachpersonals zur Behandlung mit Glukagon oder Glukose i. v.; waren lebensbedrohlich; führten zu einem Krankenhausaufenthalt oder waren durch schwere neuroglykopenische Symptome gekennzeichnet
 f. In der Studie erfolgte keine dezidierte Erhebung von Nierenerkrankung im Endstadium, zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1
 g. In der Studie erfolgte keine dezidierte Erhebung von diabetischen Retinopathien, zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1
 h. Endpunkt nicht erhoben
 i. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch
 j. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
 k. In der Studie wurden Hypoglykämien anhand der PG-Schwellenwerte 70 mg/dl und 54 mg/dl erhoben. Auswertungen zu nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien legt der pU in Modul 4 C des Dossiers ausschließlich für den Schwellenwert 54 mg/dl vor.
 l. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in der vom pU vorgelegten Studie aufgetretenen UEs identifiziert.

H: hoch; i. v.: intravenös; PG: Plasmaglukose; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, HbA1c-Wert, akutes Koronarsyndrom, zerebrovaskuläre Ereignisse und Herzversagen wird als niedrig eingestuft. In der Kategorie Nebenwirkungen werden die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schwere Hypoglykämien und schwerwiegende Hypoglykämien als niedrig verzerrt eingestuft, die Endpunkte Abbruch wegen UEs, nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl) und diabetische Ketoacidosen werden wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch und fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch verzerrt eingestuft.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Für die Ergebnisse der Studie ONWARDS 6 bleibt unklar, ob sich diese uneingeschränkt auf die Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Dies ist darin begründet, dass vor dem Hintergrund der festen Vorgaben zum Titrationsalgorithmus gemäß Studienplanung nicht davon auszugehen ist, dass das Vorgehen in der Studie ONWARDS 6 die gemäß Leitlinie vorgesehene bzw. im Versorgungsalltag angewendete Therapie mit patientenindividuellen Anpassungen widerspiegelt. Aus diesem Grund bleibt unklar, ob die Ergebnisse der Studie ONWARDS 6 uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Auf Basis der Studie ONWARDS 6 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Insulin icodec + Insulin aspart mit Insulin degludec + Insulin aspart bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 zum Studienende (Woche 52 bzw. Woche 57) zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Insulin icodec + Insulin aspart		Insulin degludec + Insulin aspart		Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	
ONWARDS 6					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^b	290	1 (0,3)	292	0 (0)	3,02 [0,12; 73,84]; 0,370
Morbidität					
akutes Koronarsyndrom ^c	290	1 (0,3)	292	2 (0,7)	0,50 [0,05; 5,52]; 0,683
zerebrovaskuläre Ereignisse ^d	290	2 (0,7)	292	1 (0,3)	2,01 [0,18; 22,09]; 0,602
Herzversagen ^e	290	1 (0,3)	292	0 (0)	3,02 [0,12; 73,94]; 0,370
Nierenerkrankung im Endstadium	keine geeigneten Daten ^f				
diabetische Retinopathien	keine geeigneten Daten ^g				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	290	240 (82,8)	292	236 (80,8)	–
SUEs	290	24 (8,3)	292	21 (7,2)	1,15 [0,66; 2,02]; 0,683
Abbruch wegen UEs	290	2 (0,7)	292	1 (0,3)	2,01 [0,18; 22,09]; 0,602
Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien					
PG < 54 mg/dl	290	3 (1,0)	292	5 (1,7)	0,60 [0,15; 2,50]; 0,533
PG < 70 mg/dl	keine geeigneten Daten				
schwere Hypoglykämien ^h	290	11 (3,8)	292	6 (2,1)	1,85 [0,69; 4,93]; 0,248
schwerwiegende Hypoglykämien (PT, SUE)	290	8 (2,8)	292	1 (0,3)	8,06 [1,01; 64,00]; 0,018

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Insulin icodec + Insulin aspart		Insulin degludec + Insulin aspart		Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
diabetische Ketoacidosen (PT, UE)	290	1 (0,3)	292	0 (0)	3,02 [0,12; 73,84] ⁱ ; 0,370

a. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [17]])
 b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
 c. umfasst folgende adjudizierte Ereignisse: alle Arten des akuten Herzinfarkts und instabile Angina Pectoris, welche Hospitalisierung erforderte
 d. umfasst Schlaganfälle nach Adjudizierung folgender Ereignisse: Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (Episode einer fokalen oder globalen neurologischen Dysfunktion, verursacht durch Gehirn-, Rückenmarks-, oder retinaler Gefäßverletzung als Folge einer Blutung oder Ischämie, mit oder ohne Infarkt)
 e. Durch den pU in Modul 4 C des Dossiers als Heart failure bzw. Herzinfarkt bezeichnet; aus den Studienunterlagen geht hervor, dass der Endpunkt folgende adjudizierte Ereignisse umfasst: neue Episode oder Verschlechterung bereits vorhandenen Herzversagens, welche zu einer dringenden, außerplanmäßigen Hospitalisierung oder dem Besuch einer Klinik / Praxis / Notaufnahme führte
 f. In der Studie erfolgte keine dezidierte Erhebung von Nierenerkrankung im Endstadium, zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1
 g. In der Studie erfolgte keine dezidierte Erhebung von diabetischen Retinopathien, zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1
 h. definiert über folgende Kriterien: erforderten die Hilfestellung medizinischen Fachpersonals zur Behandlung mit Glukagon oder Glukose i. v.; waren lebensbedrohlich; führten zu einem Krankenhausaufenthalt oder waren durch schwere neuroglykopenische Symptome gekennzeichnet
 i. eigene Berechnung RR [95 %-KI] (asymptotisch)

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PG: Plasmaglukose; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Insulin icodec + Insulin aspart			Insulin degludec + Insulin aspart			Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE) ^b	
ONWARDS 6							
Morbidität							
HbA1c (%) ^c	270	7,59 (0,96)	-0,37 (0,05)	278	7,63 (0,93)	-0,54 (0,05)	0,17 [0,02; 0,31]; 0,021
Körpergewicht (kg) (ergänzend dargestellt)	273	78,65 (17,62)	1,25 (0,27)	279	77,10 (16,78)	1,67 (0,29)	-0,42 [-1,20; 0,37]; 0,296
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn (und zu Woche 52) können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. ANCOVA-Modell, adjustiert für Behandlung, HbA1c-Wert bei Screening < 8 % (ja / nein), Basalinsulin-Behandlung 2 × täglich oder mit Insulin glargin 300 E/ml vor Studieneintritt (ja / nein) und geographische Region als feste Faktoren und dem Baseline-Wert als Kovariate; fehlende Werte mittels multipler Imputation ersetzt c. ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen HbA1c: glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							

Auf Basis der verfügbaren Informationen können, wie in Abschnitt I 4.2 ausgeführt, für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin icodec + Insulin aspart im Vergleich zu Insulin degludec + Insulin aspart, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Morbidität

HbA1c-Wert als ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen

Für den Endpunkt HbA1c-Wert zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen (für die Änderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Studienbeginn) ein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Insulin icodec + Insulin aspart gegenüber Insulin degludec + Insulin aspart. Für die Beurteilung der Nichtunterlegenheit wird von der EMA für den HbA1c-Wert eine Schwelle von 0,3 Prozentpunkten herangezogen [18], in aktuellen Dokumenten der amerikanischen Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration [FDA]) findet sich demgegenüber der allgemeine Hinweis, dass die Größenordnung von Änderungen im HbA1c-Wert gegenüber den Risiken abgewogen werden muss und statistisch signifikante, jedoch geringfügige Senkungen des HbA1c-Werts schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Umständen nicht aufwiegen können [19]. Unabhängig davon ist in der vorliegenden Datensituation der beobachtete Effekt bereits allein deswegen nicht als relevant einzuschätzen, weil das 95 %-Konfidenzintervall des Effekts mit der unteren Grenze von 0,02 % nahe am Nulleffekt liegt. Bei dieser Datenlage ist nicht hinreichend sicher von einem relevanten Effekt auszugehen. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin icodec + Insulin aspart im Vergleich zu Insulin degludec + Insulin aspart, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Auf Basis der von der EMA verwendeten Schwelle von 0,3 Prozentpunkten ist die Nichtunterlegenheit zu Woche 52 nicht nachgewiesen.

Akutes Koronarsyndrom

Für den Endpunkt akutes Koronarsyndrom zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin icodec + Insulin aspart im Vergleich zu Insulin degludec + Insulin aspart, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Zerebrovaskuläre Ereignisse

Für den Endpunkt zerebrovaskuläre Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin icodec + Insulin aspart im Vergleich zu Insulin degludec + Insulin aspart, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Herzversagen

Für den Endpunkt Herzversagen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin icodec + Insulin aspart im Vergleich zu Insulin degludec + Insulin aspart, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nierenerkrankung im Endstadium

Für den Endpunkt Nierenerkrankung im Endstadium liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin icodec +

Insulin aspart im Vergleich zu Insulin degludec + Insulin aspart, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Diabetische Retinopathien

Für den Endpunkt diabetische Retinopathien liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin icodec + Insulin aspart im Vergleich zu Insulin degludec + Insulin aspart, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie ONWARDS 6 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin icodec + Insulin aspart im Vergleich zu Insulin degludec + Insulin aspart, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt SUEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Insulin icodec + Insulin aspart gegenüber Insulin degludec + Insulin aspart, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Insulin icodec + Insulin aspart gegenüber Insulin degludec + Insulin aspart, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien

Für den Endpunkt nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Insulin icodec + Insulin aspart gegenüber Insulin degludec + Insulin aspart, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Für den Endpunkt nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 70 mg/dl) liegen keine Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Insulin icodec + Insulin aspart im Vergleich zu Insulin degludec + Insulin aspart, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Schwere Hypoglykämien

Für den Endpunkt schwere Hypoglykämien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt schwere Hypoglykämien kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Insulin icodec + Insulin aspart gegenüber Insulin degludec + Insulin aspart, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Schwerwiegende Hypoglykämien (SUEs)

Für den Endpunkt schwerwiegende Hypoglykämien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Insulin icodec + Insulin aspart gegenüber Insulin degludec + Insulin aspart. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Insulin icodec + Insulin aspart gegenüber Insulin degludec + Insulin aspart.

Diabetische Ketoacidosen

Für den Endpunkt diabetische Ketoacidosen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für den Endpunkt diabetische Ketoacidosen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Insulin icodec + Insulin aspart gegenüber Insulin degludec + Insulin aspart, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik zeigen sich keine Effektmodifikationen für die Merkmale Alter und Geschlecht.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [20].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0,3 % vs. 0 % RR: 3,02 [0,12; 73,84]; p = 0,370	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
HbA1c-Wert ^c	-0,37 vs. -0,54 MD: 0,17 [0,02; 0,31]; p = 0,021	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
akutes Koronarsyndrom	0,3 % vs. 0,7 % RR: 0,50 [0,05; 5,52]; p = 0,683	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
zerebrovaskuläre Ereignisse	0,7 % vs. 0,3 % RR: 2,01 [0,18; 22,09]; p = 0,602	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Herzversagen	0,3 % vs. 0 % RR: 3,02 [0,12; 73,94]; p = 0,370	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nierenerkrankung im Endstadium	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
diabetische Retinopathien	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
–	Endpunkt nicht erhoben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	8,3 % vs. 7,2 % RR: 1,15 [0,66; 2,02]; p = 0,683	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0,7 % vs. 0,3 % RR: 2,01 [0,18; 22,09]; p = 0,602	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
nicht schwere, symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl)	1,0 % vs. 1,7 % RR: 0,60 [0,15; 2,50]; p = 0,533	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 70 mg/dl)	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere Hypoglykämien	3,8 % vs. 2,1 % RR: 1,85 [0,69; 4,93]; p = 0,248	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwerwiegende Hypoglykämien (PT, SUE)	2,8 % vs. 0,3 % RR: 8,06 [1,01; 64,00]; RR: 0,12 [0,02; 0,99] ^d ; p = 0,018 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o ≤ 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Diabetische Ketoacidosen (PT, UE)	0,3 % vs. 0 % 3,02 [0,12; 73,84]; p = 0,370	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o bzw. KI_u) c. ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>HbA1c: glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI_u: untere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; PG: Plasmaglukose; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Insulin icodec + Insulin aspart im Vergleich zu Insulin degludec + Insulin aspart

Positive Effekte	Negative Effekte
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwerwiegende Hypoglykämien: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
Für die Endpunkte Nierenerkrankung im Endstadium, diabetischen Retinopathien, gesundheitsbezogene Lebensqualität und nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 70 mg/dl) liegen keine Daten vor.	
PG: Plasmaglukose	

In der Gesamtschau zeigt sich ein negativer Effekt für schwerwiegende Hypoglykämien. Diesem stehen zwar keine positiven Effekte gegenüber, jedoch zeigt sich der negative Effekt mit geringem Ausmaß nicht in der Operationalisierung der schweren Hypoglykämien, sondern ausschließlich für die schwerwiegenden Hypoglykämien. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit schweren Hypoglykämien liegt – besonders im Vergleichsarm – zwar etwas höher als bei den schwerwiegenden Hypoglykämien, liegt jedoch ebenfalls im niedrigen einstelligen Prozentbereich. Insgesamt erscheint die Ableitung eines geringeren Nutzens in der vorliegenden Datensituation nicht gerechtfertigt.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin icodec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Insulin Icodec im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Insulin icodec^a – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ^c	Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) ^d	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 muss Insulin icodec gemäß Fachinformation [2] mit Bolusinsulin kombiniert werden, um den Insulinbedarf zu den Mahlzeiten zu decken.</p> <p>b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. In die Studie ONWARDS 6 wurden nur Patientinnen und Patienten mit Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 1 seit mindestens 1 Jahr eingeschlossen, die eine ICT erhielten. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 1 und auf Patientinnen und Patienten, für die eine CT oder eine Insulinpumpe infrage kommt, übertragen werden können. In der Studie ONWARDS 6 wurde Insulin icodec zudem nur in Kombination mit Insulin aspart eingesetzt, nicht mit anderen Bolusinsulinen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf den Einsatz in Kombination mit anderen Bolusinsulinen übertragen werden können.</p> <p>d. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des Diabetes mellitus Typ 1, wenn noch die Option einer Optimierung der Insulintherapie besteht, entspricht nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>CT: konventionelle Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte konventionelle Therapie</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung stimmt mit der des pU überein.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Novo Nordisk. Awiqli 700 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigen [online]. 2024 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Therapie des Typ-1-Diabetes [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/057-013>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme [online]. 2024. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/83/>.
5. Novo Nordisk. Efficacy and Safety of Once Weekly Insulin Icodec Compared to Once Daily Insulin Degludec 100 units/mL, Both in Combination With Insulin Aspart, in Adults With Type 1 Diabetes; A 26-week, randomised, multicentre, open-label, active-controlled, parallel group, two armed, treat-to-target trial investigating the effect on glycaemic control and safety of treatment with once weekly insulin icodec compared to once daily insulin degludec, both in combination with insulin aspart in adults with type 1 diabetes, with a 26-week extension investigating long term safety; study NN1436-4625; ONWARDS 6; Results from the complete trial; Trial Phase: 3a; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2023.
6. Novo Nordisk. Efficacy and safety of once weekly insulin icodec compared to once daily insulin degludec 100 units/ml, both in combination with insulin aspart, in adults with type 1 diabetes [online]. [Zugriff: 15.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002374-27.
7. Novo Nordisk. A Research Study to Compare a New Weekly Insulin, Insulin Icodec, and an Available Daily Insulin, Insulin Degludec, Both in Combination With Mealtime Insulin in People With Type 1 Diabetes (ONWARDS 6) [online]. 2023 [Zugriff: 15.10.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04848480>.
8. Russell-Jones D, Babazono T, Cailleateau R et al. Once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec as part of a basal-bolus regimen in individuals with type 1 diabetes (ONWARDS 6): a phase 3a, randomised, open-label, treat-to-target trial. Lancet 2023; 402(10413): 1636-1647. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)02179-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)02179-7).
9. European Medicines Agency. Awiqli; Assessment report [online]. 2024 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/awiqli-epar-public-assessment-report_en.pdf.
10. Novo Nordisk. Tresiba [online]. 2024 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

11. Novo Nordisk. NovoRapid [online]. 2024 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
12. Nathan DM, Genuth S, Lachin J et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977-986. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.
13. Jeffcoate SL. Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. *Diabet Med* 2004; 21(7): 657-665. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2003.01065.x>.
14. Oduneye F. Insulin pumps, conventional and instensive multiple injection insulin therapy for type 1 diabetes mellitus. *STEER* 2002; 2(4): 1-8.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1; Abschlussbericht [online]. 2019 [Zugriff: 14.11.2024]. URL: http://www.iqwig.de/download/A05-01_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tirzepatid (Diabetes mellitus Typ 2); Addendum zum Projekt A23-112 (Dossierbewertung) [online]. 2023 [Zugriff: 14.11.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a24-32_tirzepatid_addendum-zum-projekt-a23-112_v1-0.pdf.
17. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
18. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus [online]. 2023 [Zugriff: 22.10.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-or-prevention-diabetes-mellitus-revision-2_en.pdf.
19. Federal Drug Administration. Diabetes Mellitus: Efficacy Endpoints for Clinical Trials Investigating Antidiabetic Drugs and Biological Products; Guidance for Industry [online]. 2023 [Zugriff: 14.11.2024]. URL: <https://www.fda.gov/media/168475/download>.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Insulin Icodec

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(insulin icodec OR "insulin 287") [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(insulin icodec*) OR "insulin 287"

I Anhang B Protokollabweichungen in der Studie ONWARDS 6

Tabelle 18: Überblick über wichtige Protokollabweichungen in der Studie ONWARDS 6

Protokollverletzung Kategorie^a Unterkategorie^a	Insulin icodec + Insulin aspart N = 290	Insulin degludec + Insulin aspart N = 292
Total ^b	146	84
Informed consent	6	5
Missing/late reconsent of ic	4	3
Study activities before ic signed	2	0
Wrong version of ic signed	0	2
Other	0	0
Treatment administration	48	19
Wrong DUN or expired trial product	4	1
Treatment non-compliance	44	18
Subject visit schedule	6	4
Other	6	4
AE and other safety procedures	4	3
SAE and other aes requiring additional reporting	4	3
Concomitant medication/medical intervention	0	1
Medication/medical intervention disallowed	0	1
Inclusion/exclusion criteria	10	4
Eligibility criteria violated	10	4
Participant contact schedule	3	0
Contact scheduled out of window	3	0
Privacy and data protection	2	2
Participant privacy/data protection	2	2
Study procedures/assessments	67	46
Confirmatory secondary endpoint(s)	1	1
Documentation/delegation of tasks	6	10
Other	2	2
Other assessments	14	7
Other deviations to study procedures	22	11
Primary endpoint(s)	15	11
Safety focus assessment	7	4
a. Bezeichnungen der Kategorien und Unterkategorien ohne Anpassung aus den Studienunterlagen entnommen		
b. Es ist unklar, ob es sich bei subject level protocol deviations um die Gesamtzahl der wichtigen Protokollverletzungen oder um die Zahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 wichtigen Protokollverletzung handelt.		
AE: adverse event; DUN: drug unit number; ic: informed consent; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SAE: serious adverse event		

I Anhang C Hypoglykämische Ereignisse nach Klassifikation in der Studie ONWARDS 6

Tabelle 19: Hypoglykämische Ereignisse nach Klassifikation in der Studie ONWARDS 6

Endpunkt	Insulin icodec + Insulin aspart			Insulin degludec + Insulin aspart		
	N	n (%)	Anzahl Ereignisse nE (nE/Patientenjahre) ^a	N	n (%)	Anzahl Ereignisse nE (nE/Patientenjahre) ^a
Hypoglykämie Alarmwert (Level 1) ^b	290	288 (99)	20 406 (67,98 ^c)	292	289 (99)	14 819 (47,87 ^c)
Klinisch signifikante Hypoglykämie (Level 2) ^d	290	262 (90)	5047 (16,81 ^c)	292	250 (86)	2811 (9,08 ^c)
Schwere Hypoglykämie (Level 3) ^e	290	13 (5)	56 (0,19 ^c)	292	12 (4)	25 (0,08 ^c)
Schwere Hypoglykämie (Level 3) ^e oder klinisch signifikante Hypoglykämie (Level 2) ^d	290	263 (91)	5103 (17,00 ^c)	292	250 (86)	2836 (9,16 ^c)

a. Ereignisrate (nE/Patientenjahre) berechnet sich aus der Gesamtanzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtanzahl der Jahre (Summe der Zeit in der Studie aller in die Analyse eingegangenen Patientinnen und Patienten)
 b. PG-Wert < 3,9 mmol/L (70 mg/dl) und ≥ 3,0 mmol/L (54 mg/dl), bestätigt durch ein Blutzuckermessgerät.
 c. eigene Berechnung
 d. PG-Wert < 3,0 mmol/L (54 mg/dl), bestätigt durch ein Blutzuckermessgerät
 e. Hypoglykämie mit schwerer kognitiver Einschränkung, die die Hilfe einer anderen Person in Form einer Gabe von Kohlenhydraten, Glukagon oder anderen korrigierenden Maßnahmen erforderte
 n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PG: Plasmaglukose

I Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Insulin icodec + Insulin aspart N = 290	Insulin degludec + Insulin aspart N = 292
ONWARDS 6		
Gesamtrate UEs	240 (82,8)	236 (80,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	159 (54,8)	159 (54,5)
COVID-19	77 (26,6)	84 (28,8)
Nasopharyngitis	48 (16,6)	61 (20,9)
Infektion der oberen Atemwege	15 (5,2)	11 (3,8)
Sinusitis	14 (4,8)	9 (3,1)
Harnwegsinfektion	12 (4,1)	8 (2,7)
Gastroenteritis	13 (4,5)	5 (1,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	55 (19,0)	65 (22,3)
Fieber	16 (5,5)	20 (6,8)
Ausschlag am Ort eines Medizinprodukts	7 (2,4)	11 (3,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	45 (15,5)	56 (19,2)
Arthralgie	12 (4,1)	15 (5,1)
Rückenschmerzen	5 (1,7)	17 (5,8)
Schmerz in einer Extremität	8 (2,8)	13 (4,5)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Insulin icodec + Insulin aspart N = 290	Insulin degludec + Insulin aspart N = 292
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	43 (14,8)	50 (17,1)
Augenerkrankungen	43 (14,8)	48 (16,4)
Diabetische Retinopathie	24 (8,3)	26 (8,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	47 (16,2)	43 (14,7)
Erbrechen	11 (3,8)	11 (3,8)
Übelkeit	9 (3,1)	10 (3,4)
Diarrhö	10 (3,4)	6 (2,1)
Erkrankungen des Nervensystems	40 (13,8)	39 (13,4)
Kopfschmerzen	17 (5,9)	16 (5,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	36 (12,4)	40 (13,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	36 (12,4)	37 (12,7)
Husten	9 (3,1)	11 (3,8)
Schmerzen im Oropharynx	8 (2,8)	10 (3,4)
Untersuchungen	19 (6,6)	18 (6,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (6,2)	17 (5,8)
Hypoglykämie	10 (3,4)	4 (1,4)
Herzerkrankungen	16 (5,5)	11 (3,8)
Gefäßerkrankungen	11 (3,8)	10 (3,4)
Psychiatrische Erkrankungen	8 (2,8)	11 (3,8)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
 b. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 C übernommen

COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 21: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart

Studie SOC ^b PT	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Insulin icodec + Insulin aspart N = 290	Insulin degludec + Insulin aspart N = 292
ONWARDS 6		
Gesamtrate SUEs^b	24 (8,3)	21 (7,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (3,4)	3 (1,0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 C übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Insulin icodec + Insulin aspart N = 290	Insulin degludec + Insulin aspart N = 292
ONWARDS 6		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	2 (0,7)	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,7)	0 (0)
Hirnblutung	1 (0,3)	0 (0)
Intrakranielle Blutung	1 (0,3)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	1 (0,3)
Insulinresistenz	0 (0)	1 (0,3)
a. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 C übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Insulin icodec ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus.

Insulin icodec ist in einer Stärke, 700 Einheiten/ml, erhältlich. Die benötigte Dosis wird in Einheiten eingestellt. Es kann pro Injektion eine Dosis von 10–700 Einheiten gegeben werden, einstellbar in Schritten von 10 Einheiten.

Im Folgenden werden spezifische Anforderungen aufgeführt, die sich aus den besonderen pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften bzw. der 1 × wöchentlichen Anwendung von Insulin icodec ergeben. Die ausführlichen Anforderungen sind der Fachinformation zu entnehmen. Weitere Informationen sind dem Risk-Management-Plan des European Public Assessment Reports (EPAR) zu entnehmen.

Angaben aus der Fachinformation

Anforderungen unabhängig von der Diabetesform

Im Hinblick auf die 1 × wöchentliche Anwendung soll die Injektion immer am gleichen Wochentag erfolgen.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Insulin icodec wird eine Anpassung der Dosis weder während einer akuten Erkrankung noch bei kurzfristigen Veränderungen des körperlichen Aktivitätsniveaus oder der üblichen Ernährung der Patienten empfohlen. In diesen Situationen sollten die Patienten angewiesen werden, zur weiteren Orientierungshilfe in Bezug auf andere anwendbare Anpassungen, z. B. Glucoseaufnahme oder Änderungen bei anderen glucose-senkenden Medikamenten, ihren Arzt zu konsultieren.

Bei älteren Patienten und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen oder Leberfunktionsstörungen wird eine häufigere Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Insulin icodec bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Während der Umstellung von täglichem Basalinsulin auf wöchentliches Insulin icodec können Medikationsfehler auftreten. Es kann z. B. zu Verwechslungen mit anderen Insulinpräparaten oder zu Dosierungsfehlern kommen, oder der Patient vergisst, die empfohlene einmalige Aufsättigungsdosis nach der ersten Injektion wegzulassen. Diese

Fehler können eine Hypoglykämie oder Hyperglykämie und/oder andere klinische Konsequenzen zur Folge haben. Daher müssen die Patienten angewiesen werden, zu überprüfen, ob sie das richtige Insulin und die richtige Dosis injizieren, insbesondere bei der 1. und 2. Injektion.

Aufgrund fehlender Erfahrungen während der Schwangerschaft muss Frauen im gebärfähigen Alter geraten werden, Insulin icodec abzusetzen, wenn sie schwanger werden oder schwanger werden möchten.

Es ist nicht bekannt, ob Insulin icodec in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten bei Ratten zeigten, dass Insulin icodec in die Milch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob auf das Stillen verzichtet wird oder ob die Behandlung mit Insulin icodec beendet wird. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben bei Insulin icodec keine Auswirkungen auf die Fertilität ergeben.

In den Studien zu Insulin icodec wurden die meisten hypoglykämischen Episoden an Tag 2 bis 4 nach der wöchentlichen Verabreichung beobachtet.

Die länger anhaltende Wirkung von Awiqli® kann die Erholung von einer Hypoglykämie verzögern. Dem Patienten wird empfohlen, mit Beginn einer hypoglykämischen Episode seinen Blutzucker engmaschig bis zur Erholung zu messen.

Spezielle Anforderungen für Erwachsene mit T2DM

Bei Patienten mit T2DM kann dieses Arzneimittel sowohl allein als auch in jeder Kombination mit oralen Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten und Bolusinsulin angewendet werden.

Bei einer versäumten Dosis gilt: falls nicht mehr als 3 Tage seit der versäumten Dosis vergangen sind, kann der Patient sein ursprüngliches 1 × wöchentliches Dosierungsschema wieder aufnehmen. Die Überwachung der Nüchternplasmaglucose wird empfohlen. Falls mehr als 3 Tage vergangen sind, sollte die versäumte Dosis dennoch so bald wie möglich verabreicht werden. Das 1 × wöchentliche Dosierungsschema wird dann auf den Wochentag verlegt, an dem die versäumte Dosis gegeben wurde. Falls der ursprüngliche Tag der 1 × wöchentlichen Verabreichung bestehen bleiben soll, kann die Zeit zwischen

den aufeinanderfolgenden Dosen sukzessiv ausgedehnt werden, bis schließlich derselbe Verabreichungstag erreicht ist.

Spezielle Anforderungen für Erwachsene mit T1DM

Bei Patienten mit T1DM muss Insulin icodec mit Bolusinsulin kombiniert werden, um den Insulinbedarf zu den Mahlzeiten zu decken.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Insulin icodec bei Insulin-naiven Patienten mit neu diagnostiziertem T1DM sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Bei Patienten mit T1DM, die mit Insulin icodec behandelt werden, gab es ein erhöhtes Hypoglykämierisiko verglichen mit Insulin degludec. Patienten mit T1DM sollten nur mit Insulin icodec behandelt werden, wenn ein eindeutiger Nutzen von einer 1 × wöchentlichen Dosierung erwartet wird.

Bei einer versäumten Dosis müssen die Patienten angewiesen werden, mit ihrer 1 × wöchentlichen Dosierung fortzufahren. Das 1 × wöchentliche Dosierungsschema wird dann auf den Wochentag verlegt, an dem die versäumte Dosis gegeben wurde. Die Überwachung der Nüchternplasmaglukose wird empfohlen. Falls der ursprüngliche Tag der einmal wöchentlichen Verabreichung bestehen bleiben soll, kann die Zeit zwischen den aufeinanderfolgenden Dosen sukzessive ausgedehnt werden, bis schließlich derselbe Verabreichungstag erreicht ist.

Anforderungen aus dem EPAR

Im EPAR sind Medikationsfehler durch Verwechslung und Medikationsfehler während der Umstellung von täglichem Basalinsulin aufgeführt. Zusätzlich zur Fachinformation und der Packungsbeilage werden Strategien zur Unterscheidbarkeit der Insuline, Schulungsmaterialien und die Verschreibungspflicht als Risikominimierungsmaßnahmen angegeben.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.6
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.6
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.6
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)	II.7
II 2.1 Behandlungsdauer	II.7
II 2.2 Verbrauch.....	II.7
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.8
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.8
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.8
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.10
II 2.7 Versorgungsanteile	II.12
II 3 Literatur.....	II.13

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.10

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CT	Conventional Therapy (konventionelle Insulintherapie)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICT	Intensified Conventional Therapy (intensivierte Insulintherapie)
IE	Internationale Einheiten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
T1DM	Diabetes mellitus Typ 1

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach ist Insulin icodec angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit T1DM. Das Arzneimittel muss mit Bolusinsulin kombiniert werden, um den Insulinbedarf zu den Mahlzeiten zu decken.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass aufgrund der Komplexität der Insulintherapie, die üblicherweise als intensivierete Insulintherapie (ICT) erfolgt, ein therapeutischer Bedarf nach einem einfacher anwendbaren Insulin für erwachsene Patientinnen und Patienten mit T1DM bestehe. So reduziere eine 1-mal wöchentliche Injektion mit Insulin icodec die Behandlungslast.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU greift für die Bestimmung der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) auf das Dossier von Insulin degludec desselben Anwendungsgebiets aus dem Jahr 2014 zurück [2]. Dort wurden anhand einer Auswertung einer IMS Health Disease-Analyzer-Studie im Zeitraum von Oktober 2012 bis Oktober 2013 Patientinnen und Patienten mit T1DM in der GKV ermittelt, welchen neben einem Basalinsulin ebenfalls ein Bolusinsulin verordnet wurde. Da dies einer ICT entspreche, geht der pU von der im damaligen Dossier genannten Anzahl von 161 737 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus. Im Verfahren zu Insulin degludec [3] wurde eine Anzahl von ca. 161 750 Patientinnen und Patienten beschlossen.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Im vorangegangenen Verfahren zu Insulin degludec [4] wurde die ausgewiesene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Nutzenbewertung insgesamt als unterschätzt bewertet, da prinzipiell alle Erwachsenen mit T1DM für eine Insulintherapie infrage kommen und nicht ausschließlich diejenigen, die bereits eine Kombinationstherapie aus einem Basalinsulin und einem Bolusinsulin erhalten. Zudem war das Vorgehen zur Selektion der Zielpopulation im Dossier von Insulin degludec nicht vollständig nachvollziehbar [4] und es ist fraglich, in wieweit

die verwendeten Daten aus dem Zeitraum Oktober 2012 bis Oktober 2013 noch die heutige Versorgungsrealität abbilden.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU beschreibt, dass die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur zukünftigen Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz des T1DM für Deutschland heterogen ist und sich sowohl abnehmende, stagnierende als auch zunehmende Angaben entnehmen lassen. Er gibt an, dass sich zunehmende Anzahlen der allgemeinen Inzidenz von Diabetes mellitus auf eine frühere Diagnose und den Rückgang undiagnostizierter Fälle zurückführen lassen und hält aus diesem Grund eine Zunahme der allgemeinen Prävalenz für wahrscheinlich, jedoch das Ausmaß der Zunahme innerhalb der nächsten 5 Jahre für nicht quantifizierbar.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Insulin icodec	erwachsene Patientinnen und Patienten mit T1DM	161 737	Die Angabe des pU ist unterschätzt, da prinzipiell alle Erwachsenen mit T1DM für eine Insulintherapie infrage kommen und nicht ausschließlich diejenigen, die bereits eine Kombinationstherapie aus einem Basalinsulin und einem Bolusinsulin erhalten.

a. Angabe des pU
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; T1DM: Diabetes mellitus Typ 1

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro)

Für die Therapie des T1DM werden zwei Arten von kombinierten Insulintherapien unterschieden. Zum einen die konventionelle Therapie (CT) sowie die ICT, wobei letztere Option den Behandlungsstandard für T1DM in Deutschland darstellt [5]. Der pU gibt an, dass Insulin icodec für Patientinnen und Patienten mit T1DM gemäß Fachinformation [1] in Kombination mit einem Bolusinsulin verabreicht werden muss, weswegen er die Operationalisierung über eine ICT vornimmt.

Für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie führt der pU im Rahmen der ICT die Kombinationstherapie der Insulinanaloga mit lang- bzw. kurzwirkenden Insulinen beispielhaft Humaninsulin auf.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Insulin icodec und zu den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen der jeweiligen Fachinformation [1,6-12].

Für das kurzwirkende Bolusinsulin nimmt der pU im Rahmen der ICT eine 3-mal tägliche Verabreichung an.

Für das langwirkende Humaninsulin (Basalinsulin) geht der pU von einer 2-mal täglichen Verabreichung aus. Der Fachinformation [6] lässt sich die Anzahl der täglichen Verabreichungen nicht explizit entnehmen.

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,6-12].

Der Verbrauch der Insulinpräparate richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht von 77,7 kg gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [13] zugrunde.

Der pU legt einen Insulingesamtbedarf von 0,5 bis 0,1 Internationale Einheit (IE) pro kg Körpergewicht zugrunde. Es ergibt sich ein täglicher Insulinbedarf von 38,85 IE bis 77,70 IE pro Patientin bzw. Patient pro Tag bzw. 271,95 IE bis 543,9 IE pro Woche. Im Rahmen der ICT geht der zudem von einem Basal- bzw. Bolus-Verhältnis von 40 % zu 60 % bzw. 60 % zu 40 % aus.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Insulin icodec geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2024 wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin und Insulin lispro geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2024 wieder. Die vom pU dargestellten Kosten für Humaninsulin sind überschätzt, da er keinen Herstellerrabatt veranschlagt, der auf Basis des Festbetrags berechnet wurde.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für die Behandlung mit Insulin icodec setzt der pU Kosten für 3-mal wöchentlich zu verwendende Blutzuckerstreifen und Lanzetten an. Der Fachinformation lässt sich die Anzahl der wöchentlichen Blutzuckermessungen nicht explizit entnehmen.

Für die Behandlung mit Humaninsulin (Basal- und Bolusinsulin) und den langwirksamen sowie kurzwirksamen Insulinanaloga setzt der pU jeweils Kosten für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln an.

Für Humaninsulin (Basalinsulin) und die langwirksamen Insulinanaloga setzt der pU einen täglichen Verbrauch von 1 bis 3 Blutzuckerstreifen bzw. Lanzetten sowie jeweils 1 (Insulin glargin und Insulin degludec), 1 bis 2 (Insulin detemir) und 2 (Basalinsulin) Einmalnadeln an. Für Humaninsulin (Bolusinsulin) und die kurzwirksamen Insulinanaloga setzt der pU einen Verbrauch von je 3 Stück pro Tag an.

Für das Humaninsulin (Basalinsulin) geht der pU von einem Verbrauch von 2 Einmalnadeln pro Tag aus.

Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation bei der Anwendung der Insulinpräparate jeweils Kosten für ein Blutzuckermessgerät, eine Stechhilfe sowie teilweise einen Insulinpen veranschlagt werden.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU weist die Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer ICT aus. Für die Kombinationstherapie der

einzelnen Präparate mit lang- bzw. kurzwirkenden Insulinen führt er beispielhaft Humaninsulin auf.

Der pU ermittelt für Insulin icodec in Kombination mit Bolusinsulin Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 1210,52 € bis 1942,30 €. Sie bestehen aus den jeweiligen Arzneimittelkosten sowie jeweiligen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten für Insulin icodec sind für die obere Grenze plausibel und für die untere Grenze in ihrer Größenordnung plausibel. Dies ist darauf zurückzuführen, dass der pU für die Berechnung der unteren Grenze eine Packung mit 2100 IE zugrunde legt, während die Packung mit 4200 IE, bezogen auf den Preis pro IE, wirtschaftlicher ist.

Die Arzneimittelkosten für Humaninsulin (Basal- und Bolusinsulin) sind überschätzt, da der pU keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags veranschlagt.

Die Arzneimittelkosten für Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin sowie Insulin lispro sind plausibel.

Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich grundsätzlich aus den Fachinformationen. Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie^{b, c}						
Insulin icodec	erwachsene Patientinnen und Patienten mit T1DM	343,15–991,76	59,39	0	402,54–1051,15	Die Arzneimittelkosten für Insulin icodec sind für die obere Grenze plausibel und für die untere Grenze in ihrer Größenordnung plausibel. Die Arzneimittelkosten für Bolusinsulin sind mangels Herstellerrabatt überschätzt. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich grundsätzlich aus den Fachinformationen.
Humaninsulin (Bolusinsulin)		249,52–332,69	558,46	0	807,98–891,15	
Summe					1210,52–1942,30	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie^c						
Humaninsulin (Basalinsulin) + Humaninsulin (Bolusinsulin)	erwachsene Patientinnen und Patienten mit T1DM	415,86–831,72	792,07–1069,47	0	1207,93–1901,19	Die Arzneimittelkosten für Humaninsulin sind überschätzt, da kein Herstellerrabatt berücksichtigt wurde. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich grundsätzlich aus den Fachinformationen.
Insulinanalogon + Humaninsulin						
Insulin detemir + Bolusinsulin		560,86–1266,71	744,62–1069,47	0	1305,48–2336,18	Die Arzneimittelkosten für Insulin detemir, Insulin glargin und Insulin degludec sind jeweils plausibel. Die Arzneimittelkosten für Bolusinsulin sind überschätzt, da kein Herstellerrabatt berücksichtigt wurde. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich grundsätzlich aus den Fachinformationen.
Insulin glargin + Bolusinsulin		403,52–815,27	744,62–1022,02	0	1148,14–1837,29	
Insulin degludec + Bolusinsulin		432,46–881,52	744,62–1022,02	0	1177,08–1903,54	
Insulin aspart + Basalinsulin		403,52–815,27	792,07–1069,47	0	1195,59–1884,74	
Insulin glulisin + Basalinsulin		468,99–991,11	792,07–1069,47	0	1261,06–2060,58	Die Arzneimittelkosten für Insulin aspart, Insulin glulisin und lispro sind jeweils plausibel. Die Arzneimittelkosten für Basalinsulin sind überschätzt, da kein Herstellerrabatt berücksichtigt wurde. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich grundsätzlich aus den Fachinformationen.
Insulin lispro + Basalinsulin		438,68–900,18	792,07–1069,47	0	1230,75–1969,65	
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Bei Patientinnen und Patienten mit T1DM muss Insulin icodec mit Bolusinsulin kombiniert werden, um den Insulinbedarf zu den Mahlzeiten zu decken.</p> <p>c. Für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie führt der pU im Rahmen der ICT die Kombinationstherapie der Insulinanaloga mit lang- bzw. kurzwirkenden Insulinen beispielhaft Humaninsulin auf.</p> <p>T1DM: Diabetes mellitus Typ 1; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICT: Intensivierte Insulintherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass Insulin icodec für einen Teil der Patientinnen und Patienten mit T1DM in der GKV-Zielpopulation (siehe Tabelle 1 in Abschnitt II 1.3.5) das vorzugsweise einzusetzende Basalinsulin darstellt, macht aber keine spezifischen quantitativen Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen des Wirkstoffs. Zudem liefert er Angaben zu Kontraindikationen, Therapieabbrüchen sowie Patientenpräferenzen und geht davon aus, dass die Behandlung überwiegend ambulant erfolgt.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Novo Nordisk. Awiqli 700 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen. 2024.
2. Novo Nordisk Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung Insulin degludec (Tresiba); Modul 3D [online]. 2014 [Zugriff: 13.07.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-500/2014-04-28_Modul3D_Insulin%20degludec.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Insulin degludec [online]. 2014 [Zugriff: 22.12.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2074/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109_BAnz.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Insulin degludec – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2014 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a14-13_insulin-degludec_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.
5. Deutsche Diabetes Gesellschaft. Therapie des Typ-1-Diabetes; S3-Leitlinie; Version 5.1 [online]. 2023 [Zugriff: 01.02.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-013l_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2023-09_1.pdf.
6. Lilly Deutschland. Huminsulin. 2015.
7. Novo Nordisk. Levemir. 2004.
8. Novo Nordisk. Tresiba. 2013.
9. Sanofi-Aventis Deutschland. Apidra. 2004.
10. Biosimilar Collaborations Ireland. Kirsty 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche, Kirsty 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen. 2021.
11. Biosimilar Collaborations Ireland. Semglee 100 Einheiten/ml, Injektionslösung in einem Fertigpen. 2018.
12. Sanofi Winthrop Industrie. Insulin lispro Sanofi. 2017.
13. Statistisches Bundesamt. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 16.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse- insgesamt.html>.