



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Insulin icodec (Diabetes mellitus Typ 1)

Vom 20. Februar 2025

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekostenermittlung	23
4. Verfahrensablauf	23
5. Beschluss	25
6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	35
B. Bewertungsverfahren.....	36
1. Bewertungsgrundlagen	36
2. Bewertungsentscheidung	36
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	36
2.2 Nutzenbewertung	36
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	37
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	38
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	42
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	43
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	43
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	45
5.1 Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH	45

5.2	Stellungnahme: Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie DGE, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. DGK und der Forschergruppe Diabetes e.V. München	64
5.3	Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH.....	81
5.4	Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	89
5.5	Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	105
5.6	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	108
5.7	Nachgereichte Informationen: Novo Nordisk Pharma GmbH	112
D.	Anlagen	117
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	117
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	129

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Insulin icodec am 1. September 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 29. August 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Dezember 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Insulin icodec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Insulin icodec nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Insulin icodec (Awiqli) gemäß Fachinformation

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.02.2025):

Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin Icodec:

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

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Insulin iicodec sind zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 Humaninsulin und Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) zugelassen.
- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.
- zu 3. Im hier betrachteten Anwendungsgebiet liegt der folgende Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie) vor:
 - Insulin degludec (Beschluss vom 16. Oktober 2014)

Darüber hinaus liegt der folgende Beschluss des G-BA über eine Änderung der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung vor:

- Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) zur Therapiesteuerung bei Patientinnen und Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus (Beschluss vom 16. Juni 2016)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zur Bestimmung der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Gemäß der S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes und der gemeinsamen Äußerung der Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) gilt die bestmögliche Nachahmung der Insulinausschüttung des gesunden Menschen als Behandlungsstandard in der Therapie des klinisch manifesten Diabetes mellitus Typ 1. Zur Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase sollen zur Therapie von Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 Humaninsuline (Normalinsulin oder Humaninsuline mit Verzögerungsprinzip) oder Insulinanaloga (kurzwirksame oder langwirksame) eingesetzt werden.

Gemäß der S3-Leitlinie stellt die intensivierte Insulintherapie (ICT) den Behandlungsstandard bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 dar. Bei der ICT erfolgt eine Substitution des basalen Insulinbedarfs mit einem langwirksamen Insulin (Basalinsulin) und des prandialen Insulinbedarfs mit einem kurzwirksamen Insulin (Bolusinsulin) zu den Mahlzeiten sowie zur Korrektur erhöhter Glukosewerte. Als weitere Therapieoptionen wird die konventionelle Insulintherapie (CT) genannt. Diese Form der Insulintherapie stellt jedoch gegenüber der ICT eine nachrangige Therapieoption dar und kommt u.a. bei Personen in Betracht, die den Anforderungen an eine ICT aufgrund von kognitiven Einschränkungen bzw. krankheits- oder altersbedingt nicht gerecht werden können.

Zudem kann die Insulinpumpentherapie bei Nichteinreichen von individuellen Therapiezielen oder bei häufigen Hypoglykämien bzw. bei rezidivierenden schweren Hypoglykämien unter einer ICT eine weitere Therapieoption darstellen.

Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen bei Humaninsulin, und im Hinblick auf das geringere Risiko bei Insulinanaloga für das Auftreten (nächtlicher) Hypoglykämien, werden Humaninsulin und Insulinanaloga als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 angesehen. Bei der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 kommen diese Insuline insbesondere in Form einer ICT zur Anwendung.

In der Gesamtschau stellen somit Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des Diabetes mellitus Typ 1, wenn noch die Option einer Optimierung der Insulintherapie besteht, entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerFO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Insulin icodex wie folgt bewertet:

Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin icodex zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 zieht der pharmazeutische Unternehmer die randomisierte, offene, multizentrische Studie ONWARDS 6 heran.

Studie ONWARDS 6

Die randomisierte, offene, multizentrische Studie ONWARDS 6 untersuchte die Gabe von Insulin icodex gegenüber Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Insulin aspart bei 582 Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1. Die Behandlungsphase betrug insgesamt 52 Wochen. In die Studie wurden Erwachsene eingeschlossen, die mindestens ein Jahr vor Studieneinschluss die Diagnose Diabetes mellitus Typ 1 und zudem bereits seit einem Jahr eine Therapie mit mehrfachen, täglichen Insulininjektionen (Regime mit Basal- und Bolusinsulinanaloga) erhalten haben. Insulinnaive Personen wurden nicht untersucht. Der HbA1c-Wert sollte weniger als 10 % aufweisen. Die Patientinnen und Patienten wurden zu Studienbeginn 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. Gemäß Studienplanung sollten alle Studienteilnehmenden nach einer 26-wöchigen Hauptphase in eine 26-wöchige Extensionsphase übergehen. Die Studie wurde im Zeitraum April 2021 bis Dezember 2022 durchgeführt.

Medikamentöse Therapie und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Studie ONWARDS 6 erhielten die Studienteilnehmenden zu Studienbeginn eine intensivierte Insulintherapie (ICT) entweder mit dem einmal wöchentlich zu verabreichenden Insulin icodex oder dem einmal täglich zu verabreichenden Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Insulin aspart als Bolusinsulin. Die Behandlung mit dem jeweiligen Basalinsulin erfolgte anhand eines festen Titrationsalgorithmus basierend auf drei aufeinanderfolgenden Nüchternplasmaglucosewerten. Die Dosis des Bolusinsulins zu Studienbeginn wurde anhand der Dosis der bestehenden Therapie mit Bolusinsulin zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bestimmt und sollte in den ersten 8 Wochen der Studie stabil gehalten werden. Aufgrund von Sicherheitsgründen waren Dosisanpassungen innerhalb dieses Zeitraums jedoch erlaubt. Nach den ersten 8 Wochen konnten Anpassungen einmal wöchentlich abhängig vom selbst-gemessenen Plasmaglukosewert nach einem fixem Titrationsalgorithmus mithilfe der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes oder, wenn möglich und nach Einschätzung der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes, auch basierend auf einer Kohlenhydratzählung erfolgen. Der in der Studie verwendete Titrationsalgorithmus von Insulin icodex sowie Insulin degludec, und die Vorgabe der festen Dosierung von Insulin aspart in den ersten 8 Wochen entsprach dabei nicht den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation.

In beiden Studienarmen sollten die Dosierungen von Basal- und Bolusinsulin anhand eines Zielwertkorridors für den Nüchternblutzucker (80 bis 130 mg/dl) titriert werden.

Abweichungen vom Titrationsalgorithmus waren dabei nur aufgrund von Sicherheitsbedenken erlaubt und mussten durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt dokumentiert und begründet werden. Die Blutzuckerwerte wurden durch die Patientinnen und Patienten selbst gemessen und darauf basierend Anpassungen der Insulindosis gemäß beschriebenen Titrationsalgorithmus vorgenommen und ggf. Hypoglykämien erfasst. Zusätzlich wurden die Blutzuckerwerte mittels CGM² System überwacht (Dexcom G6) erhoben. Gemäß Studienplanung sollte bei hypoglykämischen Episoden, die durch das CGM erfasst wurden, eine Selbstmessung durchgeführt werden. Sofern bei der Selbstmessung ein Plasmaglukose (PG)-Wert außerhalb des Zielbereichs (< 70 mg/dl) bestätigt wurde, sollte die Hypoglykämie als Ereignis im elektronischen Tagebuch erfasst werden, und Kohlenhydrate verabreicht und Dosisanpassungen der blutzuckersenkenden Therapie vorgenommen werden.

Insgesamt wird die eingesetzte ICT als adäquate Umsetzung der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Hinsichtlich der fehlenden Möglichkeit der patienten-individuellen Dosisanpassungen durch den vorgegebenen Titrationsalgorithmus in der Studie ONWARDS 6, die nicht den aktuellen Empfehlungen entsprechen, verbleiben dennoch Unsicherheiten, ob die Ergebnisse der Studie uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie ONWARDS 6 trat ein Todesfall im Interventions-Arm auf. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Studie ONWARDS 6 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

HbA1c-Wert

Anhand des HbA1c-Werts wird der Anteil des glykierten Hämoglobins im Patientenblut bestimmt. Der HbA1c-Wert wird als ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgeerkrankungen im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 1 angesehen.

Für die Veränderung des HbA1c-Werts im Vergleich zu Baseline ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Insulin icodex gegenüber Insulin degludec (jeweils in Kombination mit Insulin aspart). Dieser Effekt wird jedoch nicht als relevant eingeschätzt, da das 95 %-Konfidenzintervall des Effekts mit der unteren Grenze von 0,02 % nahe am Nulleffekt liegt.

Für die Beurteilung der Nichtunterlegenheit von Insulin icodex gegenüber Insulin degludec wurde seitens der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) eine Schwelle von 0,3 Prozentpunkten für den HbA1c-Wert herangezogen. Die Nichtunterlegenheit

² CGM: Continuous Glucose Monitoring (kontinuierliche Glukosemessung)

konnte zu Woche 26 für Insulin icodec nachgewiesen werden; zu Woche 52 wurde diese nicht nachgewiesen.

Akutes Koronarsyndrom, zerebrovaskuläre Ereignisse, Herzversagen

Für die Endpunkte akutes Koronarsyndrom, zerebrovaskuläre Ereignisse und Herzversagen zeigt sich in der Studie ONWARDS 6 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Diabetische Retinopathien, Nierenerkrankung im Endstadium

Für die Endpunkte diabetische Retinopathien sowie Nierenerkrankung im Endstadium liegen jeweils keine Auswertungen zu einer geeigneten Operationalisierung vor.

Lebensqualität

In der Studie ONWARDS 6 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UE)

Bei den Endpunkten SUE und Abbruch wegen UE ergeben sich in der Studie ONWARDS 6 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Hypoglykämien

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer verschiedene Auswertungen zu Hypoglykämien vor, die zum Teil *post hoc* für das Dossier durchgeführt wurden:

Für die Endpunkte *nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl bzw. PG < 70 mg/dl)* legte der pharmazeutische Unternehmer *post hoc* Auswertungen im Dossier bzw. in der Stellungnahme vor. Nach Angabe des pharmazeutischen Unternehmers wurden die Symptome während der Studie jedoch möglicherweise nicht vollständig von allen Studienteilnehmenden bzw. Prüfärztinnen und Prüfärzten erfasst, obwohl dies gemäß CRF³ vorgesehen war. Da für die Nutzenbewertung allerdings ausschließlich symptomatische Hypoglykämien herangezogen werden, und vorliegend aber keine systematische Erfassung der Symptomatik erfolgte, liegen damit insgesamt keine geeigneten Daten für nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien vor.

Für den Endpunkt *schwere Hypoglykämien* liegen *post hoc* Analysen vor. Schwere Hypoglykämien waren dabei wie folgt operationalisiert: 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.

³ CRF: case report form

In der Studie ONWARDS 6 zeigen sich für den Endpunkt schwere Hypoglykämien keine statistischen signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich des Endpunktes *schwerwiegende Hypoglykämien (PT⁴ Hypoglykämie)* zeigt sich in der Studie ONWARDS 6 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Insulin icodex gegenüber Insulin degludec (jeweils in Kombination mit Insulin aspart).

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier außerdem eine *post hoc* Auswertung zu Hypoglykämien vor, die eine Sammlung von PTs auf Basis von SUEs beinhaltet. Diese Auswertung wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da durch die *post hoc* Auswahl der PTs nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Zusammenstellung ergebnisgesteuert erfolgte.

Diabetische Ketoacidosen

Für den Endpunkt diabetische Ketoacidosen zeigt sich in der Studie ONWARDS 6 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Insulin icodex bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 liegen die Daten der Studie ONWARDS 6 vor, in der die Gabe von Insulin icodex gegenüber Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Insulin aspart im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie, untersucht wurde. Es liegen Daten zu verschiedenen Endpunkten aus den Endpunktkatoren Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen nach einer Behandlungsdauer von 52 Wochen vor.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der Morbidität ergibt sich für die Veränderung des HbA1c-Werts im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Nachteil unter Insulin icodex gegenüber Insulin degludec (jeweils in Kombination mit Insulin aspart); jedoch ist vorliegend nicht hinreichend sicher von einem relevanten Effekt auszugehen.

Für die übrigen Endpunkte der Kategorie Morbidität zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (akutes Koronarsyndrom, zerebrovaskuläre Ereignisse und Herzversagen) bzw. liegen keine Auswertungen zu einer geeigneten Operationalisierung vor (diabetische Retinopathien, Nierenerkrankung im Endstadium).

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie ONWARDS 6 nicht erhoben.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) sowie den Therapieabbrüchen aufgrund von UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail ergibt sich jedoch ein negativer Effekt für das spezifische UE schwerwiegende Hypoglykämien; der Anteil an Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden Hypoglykämien liegt dabei im niedrig einstelligen Prozentbereich. Hinsichtlich der nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien (Blutzuckergrenzwert von ≤ 54 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl) liegen keine

⁴ PT: Preferred Term nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)

Auswertungen zu einer geeigneten Operationalisierung vor. Bei den schweren Hypoglykämien zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt wird auf Basis der Daten der Studie ONWARDS 6 in der Kategorie Nebenwirkungen ein Nachteil unter Insulin icodex gegenüber Insulin degludec festgestellt, da der negative Effekt im Endpunkt schwerwiegende Hypoglykämien, die potentiell tödlich verlaufen können, für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 von besonderer Relevanz ist.

Insgesamt ergeben sich in den Endpunktkatagorien Mortalität und Morbidität weder Vorteile noch Nachteile für Insulin icodex im Vergleich zu Insulin degludec. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ONWARDS 6 nicht erhoben. Bei den Nebenwirkungen zeigt sich jedoch ein Nachteil unter Insulin icodex im Detail für das spezifische UE schwerwiegende Hypoglykämien, die potentiell tödlich verlaufen können. In der Gesamtschau der Studienergebnisse erscheint die Ableitung eines geringeren Nutzens von Insulin icodex jedoch nicht gerechtfertigt. Zusammengenommen wird daher festgestellt, dass auf Basis der Ergebnisse der Studie ONWARDS 6 der Zusatznutzen von Insulin icodex gegenüber Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Insulin aspart im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie, nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Awiqli“ mit dem Wirkstoff „Insulin icodex“. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) bestimmt.

Für die Nutzenbewertung von Insulin icodex legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der Studie ONWARDS 6 vor, in der die Gabe von Insulin icodex gegenüber Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Insulin aspart im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie, untersucht wurde.

Für den Endpunkt Gesamt mortalität zeigt sich in der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der Kategorie Morbidität zeigen sich in den Endpunkten keine relevanten Unterschiede bzw. liegen keine Auswertungen zu einer geeigneten Operationalisierung vor.

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie ONWARDS 6 nicht erhoben.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) sowie den Therapieabbrüchen aufgrund von UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail ergibt sich jedoch ein negativer Effekt für das spezifische UE schwerwiegende Hypoglykämien. Für die Endpunktkatagorie der Nebenwirkungen wird daher ein Nachteil von Insulin icodex gegenüber Insulin degludec festgestellt, da der negative Effekt im Endpunkt schwerwiegende Hypoglykämien, die potentiell tödlich verlaufen können, für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 von besonderer Relevanz ist.

Aufgrund der fehlenden patientenindividuellen Dosisanpassungen in der Studie verbleiben insgesamt Unsicherheiten, ob die Ergebnisse der Studie uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

In der Gesamtschau der Studienergebnisse wird festgestellt, dass der Zusatznutzen von Insulin icodec gegenüber Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Insulin aspart im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie, nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV zieht der pharmazeutische Unternehmer die Daten aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Insulin degludec heran. Diese Daten basieren auf einer Auswertung einer IMS Health Disease-Analyzer-Studie aus dem Zeitraum Oktober 2012 bis Oktober 2013, welche Patientinnen und Patienten ermittelte, die bereits eine Kombinationstherapie aus einem Basalinsulin und einem Bolusinsulin erhalten.

Insgesamt wird die angegebene Patientenzahl als unterschätzt angesehen, da prinzipiell alle Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 für eine Insulintherapie infrage kommen und nicht ausschließlich diejenigen, die bereits eine Kombinationstherapie aus einem Basalinsulin und einem Bolusinsulin erhalten. Zudem ist fraglich, inwieweit die Daten aus den Jahren 2012/2013 noch auf die heutige Versorgungssituation übertragbar sind.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. /Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Awiqli (Wirkstoff: Insulin icodec) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Januar 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/awiqli-epar-product-information_de.pdf

Bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, die mit Insulin icodec behandelt wurden, gab es ein erhöhtes Hypoglykämierisiko verglichen mit Insulin degludec (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation von Awiqli). Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 sollten nur mit Insulin icodec behandelt werden, wenn ein eindeutiger Nutzen von einer einmal wöchentlichen Dosierung erwartet wird. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Insulin icodec bei neu diagnostizierten insulinnaiven Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu

stellen. Das Schulungsmaterial⁵ enthält insbesondere Informationen zur Anwendung von Insulin icodec bei einer einmal wöchentlichen Gabe sowie Warnhinweise zum Risiko von Verwechslungen mit anderen Insulinen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2025).

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Einzeldosen ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Laut Fachinformation ist Insulin icodec ein Basalinsulin, welches einmal wöchentlich appliziert wird. Zusätzlich muss die Therapie mit Insulin icodec mit einem Bolusinsulin kombiniert werden.

Die Wirkstärke von Insulinanaloga (Insulin icodec, Insulin glargin, Insulin detemir, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) wird in Einheiten (E.) ausgedrückt. Eine E. Insulinanaloga entsprechen einer internationalen Einheit (I.E.) Humaninsulin.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise der Personen abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus für die Insulinanaloga sowie Humaninsulin (NPH-Insulin) als „1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Personen abweichen kann. Gemäß Fachinformation⁶ liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht (KG) pro Tag. Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 - 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient bzw. Patientin zugrunde gelegt.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das

⁵ Aufklärungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen und für Patienten, die das Arzneimittel Awigli gegen Diabetes anwenden: https://www.ema.europa.eu/de/documents/medication-error/awigli-measures-intended-reduce-risk-confusion-dosing-requirements_de.pdf [abgerufen am 11. Februar 2025].

⁶ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: Juli 2020.

Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,7 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021“ angenommen⁷.

Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie ein ggf. erhöhter BMI der Patientenpopulation für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Insulin icodec	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels				
Humaninsulin (Bolusinsulin)	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT)</u>				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365,0	1	365,0
+ Humaninsulin (Bolusinsulin)	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0
Langwirksame Insulinanaloga				
Insulin degludec	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
+ Humaninsulin (Bolusinsulin)	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0
Insulin detemir	kontinuierlich,	365,0	1	365,0

⁷ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
+ Humaninsulin (Bolusinsulin)	1 - 2 x täglich kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0
Insulin glargin	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
+ Humaninsulin (Bolusinsulin)	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0
Kurzwirksame Insulinanaloga				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365,0	1	365,0
+ Insulin aspart	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365,0	1	365,0
+ Insulin glulisin	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	365,0	1	365,0
+ Insulin lispro	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Insulin icodex	1,4 E. - 4,2 E./kg KG	108,78 E. - 326,34 E.	1 x 108,78 E. - 1 x 326,34 E.	52,1 52,1	5 667,44 E. - 17 002,31 E.
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels					
Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,2 I.E. - 0,6 I.E./kg KG	15,54 I.E. - 46,62 I.E.	1 x 15,54 I.E. - 1 x 46,62 I.E.	365,0 365,0	5 672,10 I.E. - 17 016,3 I.E.
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT)</u>					
Humaninsulin (NPH-Insulin) +	0,2 I.E. - 0,6 I.E./kg KG	15,54 I.E. - 46,62 I.E.	1 x 15,54 I.E. - 1 x 46,62 I.E.	365,0	5 672,10 I.E. - 17 016,3 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,2 I.E. - 0,6 I.E./kg KG	15,54 I.E. - 46,62 I.E.	1 x 15,54 I.E. - 1 x 46,62 I.E.	365,0	5 672,10 I.E. - 17 016,3 I.E.
Langwirksame Insulinanaloga					
Insulin degludec	0,2 E. - 0,6 E./kg KG	15,54 E. - 46,62 E.	1 x 15,54 E. - 1 x 46,62 E.	365,0	5 672,10 E. - 17 016,3 E.
+ Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,2 E. - 0,6 E./kg KG	15,54 E. - 46,62 E.	1 x 15,54 E. - 1 x 46,62 E.	365,0	5 672,10 E. - 17 016,3 E.
Insulin detemir	0,2 E. - 0,6 E./kg KG	15,54 E. - 46,62 E.	1 x 15,54 E. - 1 x 46,62 E.	365,0	5 672,10 E. - 17 016,3 E.
+ Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,2 E. - 0,6 E./kg KG	15,54 E. - 46,62 E.	1 x 15,54 E. - 1 x 46,62 E.	365,0	5 672,10 E. - 17 016,3 E.
Insulin glargin	0,2 E. - 0,6 E./kg KG	15,54 E. - 46,62 E.	1 x 15,54 E. - 1 x 46,62 E.	365,0	5 672,10 E. - 17 016,3 E.
	0,2 E.	15,54 E.	1 x 15,54 E.	365,0	5 672,10 E.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
+ Humaninsulin (Bolusinsulin)	- 0,6 E./kg KG	- 46,62 E.	- 1 x 46,62 E.		- 17 016,3 E.
Kurzwirksame Insulinanaloga					
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,2 E. - 0,6 E./kg KG	15,54 E. - 46,62 E.	1 x 15,54 E. - 1 x 46,62 E.	365,0	5 672,10 E. - 17 016,3 E.
+ Insulin aspart	0,2 E. - 0,6 E./kg KG	15,54 E. - 46,62 E.	1 x 15,54 E. - 1 x 46,62 E.	365,0	5 672,10 E. - 17 016,3 E.
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,2 E. - 0,6 E./kg KG	15,54 E. - 46,62 E.	1 x 15,54 E. - 1 x 46,62 E.	365,0	5 672,10 E. - 17 016,3 E.
+ Insulin glulisin	0,2 E. - 0,6 E./kg KG	15,54 E. - 46,62 E.	1 x 15,54 E. - 1 x 46,62 E.	365,0	5 672,10 E. - 17 016,3 E.
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,2 E. - 0,6 E./kg KG	15,54 E. - 46,62 E.	1 x 15,54 E. - 1 x 46,62 E.	365,0	5 672,10 E. - 17 016,3 E.
+ Insulin lispro	0,2 E. - 0,6 E./kg KG	15,54 E. - 46,62 E.	1 x 15,54 E. - 1 x 46,62 E.	365,0	5 672,10 E. - 17 016,3 E.

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Insulin icodec 700 E./ml	4 200 E.	260,80 €	1,77 €	13,81 €	245,22 €
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels					
Humaninsulin (Bolusinsulin) ⁸ 100 I.E./ml	3 000 I.E.	89,98 €	1,77 €	6,22 €	81,99 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Humaninsulin (NPH-Insulin) ⁸ 100 I.E./ml	3 000 I.E.	89,98 €	1,77 €	6,22 €	81,99 €
Humaninsulin (Bolusinsulin) ⁸ 100 I.E./ml	3 000 I.E.	89,98 €	1,77 €	6,22 €	81,99 €
Langwirksame Insulinanaloga					
Insulin degludec 100 E./ml	3 000 E.	103,88 €	1,77 €	5,12 €	96,99 €
Insulin detemir 100 E./ml	3 000 E.	175,79 €	1,77 €	9,12 €	164,90 €
Insulin glargin 100 E./ml	3 000 E.	89,98 €	1,77 €	4,35 €	83,86 €
Kurzwirksame Insulinanaloga					
Insulin aspart 100 E./ml	3 000 E.	89,98 €	1,77 €	4,35 €	83,86 €
Insulin glulisin 100 E./ml	3 000 E.	124,34 €	1,77 €	6,26 €	116,31 €
Insulin lispro 100 E./ml	3 000 E.	107,37 €	1,77 €	5,32 €	100,28 €
Abkürzungen: E. = Einheiten; I.E. = Internationale Einheiten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen

⁸ Festbetrag

(z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1 - 3 Mal täglich durchgeführt werden. Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der jeweils preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/ Packung ⁹	Anzahl	Verbrauch/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Insulin icodec	Blutzucker-teststreifen	17,95 €	1 - 3 x alle 7 Tage	52,1 - 156,3
	Lanzetten	4,20 €	1 - 3 x alle 7 Tage	52,1 - 156,3
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels				
Humaninsulin (Bolusinsulin)	Blutzucker-teststreifen	17,95 €	3 x täglich	1 095
	Lanzetten	4,20 €	3 x täglich	1 095
	Einmalnadeln	13,00 €	3 x täglich	1 095
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Humaninsulin (Bolusinsulin)	Blutzucker-teststreifen	17,95 €	4 - 6 x täglich	1 460 - 2 190
	Lanzetten	4,20 €	4 - 6 x täglich	1 460 - 2 190
	Einmalnadeln	13,00 €	4 - 5 x täglich	1 460 - 1 825
Langwirksame Insulinanaloga				
Insulin degludec + Humaninsulin (Bolusinsulin)	Blutzucker-teststreifen	17,95 €	4 - 6 x täglich	1 460 - 2 190
	Lanzetten	4,20 €	4 - 6 x täglich	1 460 - 2 190
	Einmalnadeln	13,00 €	4 x täglich	1 460
Insulin detemir + Humaninsulin (Bolusinsulin)	Blutzucker-teststreifen	17,95 €	4 - 6 x täglich	1 460 - 2 190
	Lanzetten	4,20 €	4 - 6 x täglich	1 460 - 2 190
	Einmalnadeln	13,00 €	4 - 5 x täglich	1 460 - 1 825
Insulin glargin + Humaninsulin (Bolusinsulin)	Blutzucker-teststreifen	17,95 €	4 - 6 x täglich	1 460 - 2 190
	Lanzetten	4,20 €	4 - 6 x täglich	1 460 - 2 190
	Einmalnadeln	13,00 €	4 x täglich	1 460

⁹ Anzahl Blutzuckerteststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 1. Februar 2025.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/ Packung ⁹	Anzahl	Verbrauch/Jahr
Kurzwirksame Insulinanaloga				
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Insulin aspart	Blutzucker-teststreifen	17,95 €	4 - 6 x täglich	1 460 - 2 190
	Lanzetten	4,20 €	4 - 6 x täglich	1 460 - 2 190
	Einmalnadeln	13,00 €	4 - 5 x täglich	1 460 - 1 825
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Insulin glulisin	Blutzucker-teststreifen	17,95 €	4 - 6 x täglich	1 460 - 2 190
	Lanzetten	4,20 €	4 - 6 x täglich	1 460 - 2 190
	Einmalnadeln	13,00 €	4 - 5 x täglich	1 460 - 1 825
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Insulin lispro	Blutzucker-teststreifen	17,95 €	4 - 6 x täglich	1 460 - 2 190
	Lanzetten	4,20 €	4 - 6 x täglich	1 460 - 2 190
	Einmalnadeln	13,00 €	4 - 5 x täglich	1 460 - 1 825

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die

verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation Zusammenfassende Dokumentation

keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Insulin icodec (Awiqli); Awiqli® 700 Einheiten/ml; Stand: Mai 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. August 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 29. August 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Insulin icodec beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. August 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Insulin icodec beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. November 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Dezember 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Dezember 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Januar 2025 statt.

Mit Schreiben vom 7. Januar 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. Januar 2025 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Februar 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. August 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. Januar 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
	7. Januar 2025	
AG § 35a	15. Januar 2025 5. Februar 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Februar 2025	Beschlußfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. **Beschluss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Insulin icodex (Diabetes mellitus Typ 1)

Vom 20. Februar 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Februar 2025 (BAnz AT 31.03.2025 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Insulin icodex in der Fassung des Beschlusses vom 20. Februar 2024 zu dem Anwendungsgebiet „Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen“ nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:

Insulin icodex

Beschluss vom: 20. Februar 2025
In Kraft getreten am: 20. Februar 2025
BAnz AT 10.04.2025 B5

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Mai 2024):

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Februar 2025):

Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Insulin icodex in Kombination mit Insulin aspart gegenüber Insulin degludec in Kombination mit Insulin aspart:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹⁰

Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↓	Nachteil im Detail beim spezifischen UE schwerwiegende Hypoglykämien.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie ONWARDS 6: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart

Mortalität

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

¹⁰ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-90) und dem Addendum (A25-02), sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Insulin icodec + Insulin aspart		Insulin degludec + Insulin aspart		Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a		
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						
	N ^h	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE) ^b	N ^h	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE) ^b	MD [95 %-KI]; p-Wert ⁱ
HbA1c [%] ^j	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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ONWARDS 6 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Insulin icodec + Insulin aspart		Insulin degludec + Insulin aspart		Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	290	240 (82,8)	292	236 (80,8)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	290	24 (8,3)	292	21 (7,2)	1,15 [0,66; 2,02]; 0,683
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	290	2 (0,7)	292	1 (0,3)	2,01 [0,18; 22,09]; 0,602
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien					
PG < 54 mg/dl		keine geeigneten Daten ^m			
PG < 70 mg/dl		keine geeigneten Daten ^m			
schwere Hypoglykämien ^k	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
diabetische Ketoacidosen (PT, UE)	290	1 (0,3)	292	0 (0)	3,02 [0,12; 73,84] ^l ; 0,370
a. Berechnung des IQWiG: unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Andrés et al, 1994. b. Die Ergebnisse zur Gesamt mortalität 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. g. In der Studie erfolgte keine dezidierte Erhebung von diabetischen Retinopathien.					

- h. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn (und zu Woche 52) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- i. ANCOVA-Modell, adjustiert für Behandlung, HbA1c-Wert bei Screening < 8 % (ja / nein), Basalinsulin-Behandlung 2 x 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
- j. ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen
- k. 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
- l. Berechnung des IQWiG: RR [95 %-KI] (asymptotisch)
- m. Nach Angabe des pU wurde die Symptomerfassung möglicherweise nicht vollständig nachgehalten, obwohl dies gemäß CRF vorgesehen war, sodass insgesamt keine geeigneten Daten für nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien vorliegen.

Verwendete Abkürzungen:

CRF: case report form; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PG: Plasmaglukose; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1

circa 161 750 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Awiqli (Wirkstoff: Insulin icodec) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Januar 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/awiqli-epar-product-information_de.pdf

Bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, die mit Insulin icodec behandelt wurden, gab es ein erhöhtes Hypoglykämierisiko verglichen mit Insulin degludec (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation von Awiqli). Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 sollten nur mit Insulin icodec behandelt werden, wenn ein eindeutiger Nutzen von einer einmal wöchentlichen Dosierung erwartet wird. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Insulin icodec bei neu diagnostizierten insulinnaiven Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu

stellen. Das Schulungsmaterial¹¹ enthält insbesondere Informationen zur Anwendung von Insulin icodec bei einer einmal wöchentlichen Gabe sowie Warnhinweise zum Risiko von Verwechslungen mit anderen Insulinen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Insulin icodec	330,90 € - 992,69 €
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels:	
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT) + Insulin Icodec</u> Insulin icodec Humaninsulin (Bolusinsulin)	330,90 € - 992,69 € 155,02 € - 465,06 € Summe: 563,43 € - 1 302,73 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT) + Humaninsulin</u> Humaninsulin (NPH-Insulin) Humaninsulin (Bolusinsulin)	155,02 € - 465,06 € 155,02 € - 465,06 € Summe: 387,55 € - 775,10 €
Langwirksame Insulinanaloga	
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT) + Insulin degludec</u> Insulin degludec Humaninsulin (Bolusinsulin)	183,38 € - 550,14 € 155,02 € - 465,06 € Summe: 415,91 € - 860,18 €
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT) + Insulin detemir</u> Insulin detemir Humaninsulin (Bolusinsulin)	311,78 € - 935,33 € 155,02 € - 465,06 €

¹¹ Aufklärungsmaterial für Angehörige von Gesundheitsberufen und für Patientinnen und Patienten, die das Arzneimittel Awiqli gegen Diabetes anwenden: https://www.ema.europa.eu/de/documents/medication-error/awiqli-measures-intended-reduce-risk-confusion-dosing-requirements_de.pdf [abgerufen am 11. Februar 2025].

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Insulin detemir + Humaninsulin (Bolusinsulin)	Summe: 544,31 € - 1 245,37 €
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT) + Insulin glargin</u> Insulin glargin Humaninsulin (Bolusinsulin)	158,55 € - 475,66 € 155,02 € - 465,06 €
Insulin glargin + Humaninsulin (Bolusinsulin)	Summe: 391,08 € - 785,70 €
Kurzwirksame Insulinanaloga	
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT) + Insulin aspart</u> Humaninsulin (NPH-Insulin) Insulin aspart	155,02 € - 465,06 € 158,55 € - 475,66 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Insulin aspart	Summe: 391,08 € - 785,70 €
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT) + Insulin glulisin</u> Humaninsulin (NPH-Insulin) Insulin glulisin	155,02 € - 465,06 € 219,91 € - 659,72 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Insulin glulisin	Summe: 452,44 € - 969,76 €
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT) + Insulin lispro</u> Humaninsulin (NPH-Insulin) Insulin lispro	155,02 € - 465,06 € 189,60 € - 568,80 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Insulin lispro	Summe: 422,13 € - 878,84 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Insulin icodec	Blutzuckerteststreifen Lanzetten	18,70 € - 56,11 € 1,09 € - 3,28 €
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels:		
Humaninsulin (Bolusinsulin)	Blutzuckerteststreifen Lanzetten Einmalnadeln	393,11 € 23,00 € 142,35 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:		
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Humaninsulin (Bolusinsulin)	Blutzuckerteststreifen Lanzetten Einmalnadeln	524,14 € - 786,21 € 30,66 € - 45,99 € 189,80 € - 237,25 €

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
Insulin degludec + Humaninsulin (Bolusinsulin)	Blutzuckerteststreifen Lanzetten Einmalnadeln	524,14 € - 786,21 € 30,66 € - 45,99 € 189,80 €
Insulin detemir + Humaninsulin (Bolusinsulin)	Blutzuckerteststreifen Lanzetten Einmalnadeln	524,14 € - 786,21 € 30,66 € - 45,99 € 189,80 € - 237,25 €
Insulin glargin + Humaninsulin (Bolusinsulin)	Blutzuckerteststreifen Lanzetten Einmalnadeln	524,14 € - 786,21 € 30,66 € - 45,99 € 189,80 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Insulin aspart	Blutzuckerteststreifen Lanzetten Einmalnadeln	524,14 € - 786,21 € 30,66 € - 45,99 € 189,80 € - 237,25 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Insulin glulisin	Blutzuckerteststreifen Lanzetten Einmalnadeln	524,14 € - 786,21 € 30,66 € - 45,99 € 189,80 € - 237,25 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Insulin lispro	Blutzuckerteststreifen Lanzetten Einmalnadeln	524,14 € - 786,21 € 30,66 € - 45,99 € 189,80 € - 237,25 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Februar 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 10.04.2025 B2

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. August 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Insulin icodec eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Dezember 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 30. Januar 2025 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Insulin icodec (Diabetes mellitus Typ 1) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Insulin icodec (Diabetes mellitus Typ 1)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Insulin icodec
- **Handelsname:** Awiqli
- **Therapeutisches Gebiet:** Diabetes mellitus Typ 1 (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novo Nordisk Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.12.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.12.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-09-01-D-1085)

Modul 1

(PDF 469,29 kB)

Modul 2

(PDF 725,67 kB)

Modul 3A

(PDF 1,03 MB)

Modul 3B

(PDF 1,19 MB)

Modul 3C

(PDF 1,19 MB)

Modul 4

(PDF 3,28 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 2,14 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1122/>

02.12.2024 - Seite 1 von 4

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(PDF 3,33 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Insulin Icodec (Awiqli)

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin Icodec:

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

Stand der Information: August 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.12.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(PDF 854,00 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren
(PDF 203,99 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.12.2024

- Mündliche Anhörung: 06.01.2025

Bitte melden Sie sich bis zum 30.12.2024 per **E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spartenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.12.2024** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile **Stellungnahme - Insulin icodec - 2024-09-01-D-1085**). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 06.01.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.12.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.09.2024 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed \(Tipps zur Nutzung\)](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Januar 2025 um 10:45 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA

Wirkstoff Insulin icodec_DM1

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novo Nordisk Pharma GmbH	19.12.2024
Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie DGE Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. DGK und der Forschergruppe Diabetes e.V. München	18.12.2024
Lilly Deutschland GmbH	19.12.2024
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	20.12.2024
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	20.12.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	20.12.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Fr. Dr. Nicola	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Kienhöfer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Hartmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Hotzy	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie DGE Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. DGK und der Forschergruppe Diabetes e.V. München						
Hr. Prof. Dr. Gallwitz	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Müller-Wieland	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Lilly Deutschland GmbH						
Hr. Leser	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Mattern	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Fr. Prof. Dr. Müller	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Klinge	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						

Hr. Azabdaftari	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Bornholdt	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung

5.1 Stellungnahme: Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	19.12.2024
Stellungnahme zu	Insulin icodex / Awiqli® (A24-91 / Verfahrensnummer D-1084; A24-90 / Verfahrensnummer D-1085)
Stellungnahme von	Novo Nordisk Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Die Novo Nordisk Pharma GmbH (im Folgenden Novo Nordisk) hat am 30.08.2024 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Insulin icodec (Awiqli®) beim G-BA eingereicht. Das zugelassene Anwendungsgebiet ist Diabetes mellitus bei Erwachsenen [1].</p> <p>Das Dossier umfasste folgende Teilanwendungsgebiete</p> <ul style="list-style-type: none">• A: Behandlung von Insulin-naiven Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) ohne (Teilpopulation a1 bzw. Fragestellung 1) oder mit kardiovaskulärer Erkrankung (Teilpopulation a2 bzw. Fragestellung 2)• B: Behandlung von Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit T2DM ohne (Teilpopulation b1 bzw. Fragestellung 3) oder mit kardiovaskulärer Erkrankung (Teilpopulation b2 bzw. Fragestellung 4)• C: Behandlung von Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM) <p>Das Verfahren der frühen Nutzenbewertung beim G-BA startete am 01.09.2024. Das IQWiG hat daraufhin 2 Nutzenbewertungen mit den zugehörigen Fragestellungen verfasst, die am 02.12.2024 veröffentlicht wurden [2, 3]:</p> <ul style="list-style-type: none">• A24-91 (Verfahrensnummer D-1084) für erwachsene Patientinnen und Patienten mit T2DM	

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• A24-90 (Verfahrensnummer D-1085) für erwachsene Patientinnen und Patienten mit T1DM <p>Novo Nordisk nimmt im Folgenden Stellung zu den Nutzenbewertungen von Awiqli®.</p>	
<p>Anmerkungen zur Bewertung von Fragestellung 1 und 2 gemäß IQWiG (T2DM); D-1084</p> <p>Der Ausschluss der Studie ONWARDS 1 aufgrund der aus Sicht des IQWiG unklaren Indikation zur Insulintherapie ist nicht nachvollziehbar</p> <p>Die Empfehlung zur Teilnahme bzw. der Einschluss eines bisher Insulinnaiiven Patienten¹² in eine klinische Studie, in deren Rahmen die Wirksamkeit eines neuen Basalinsulins im Vergleich zu einem etablierten Basalinsulin untersucht wird, stellt eine bewusste und fundierte Entscheidung des behandelnden und erfahrenen (Prüf-)Arztes dar. Dies impliziert bereits, dass für diesen Patienten eine Insulintherapie aus medizinischer Sicht notwendig und in Abwägung alternativer Therapieoptionen angemessen erscheint, um die glykämische Kontrolle zu optimieren. Gemäß der zum Studienstart geltenden Leitlinie [4] wurde</p>	Betrifft nicht die relevante Nutzenbewertung (Diabetes mellitus Typ 1).

¹² Sofern nicht explizit konkretisiert, wird die maskuline Bezeichnung in den Anmerkungsabschnitten des pharmazeutischen Unternehmers geschlechtsübergreifend verwendet.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Metformin in der Regel als Antidiabetikum der ersten Wahl eingesetzt. Bei unzureichender Blutzuckereinstellung konnte direkt Insulin allein oder in Kombination mit Metformin angewendet werden.</p> <p>Des Weiteren ist bei den Patienten der Studie ONWARDS 1, bzw. den Patienten der betrachteten Teilpopulation a1 (Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung) von einer Indikation zur Insulintherapie aufgrund ihres langjährigen Diabetes mellitus auszugehen. Die Patienten der Teilpopulation waren im Mittel im Studienarm mit Insulin icodex 10,97 Jahre bei einem deutlich erhöhten mittleren Nüchternplasmaglucose-Wert von 200,77 mg/dl und im Studienarm mit Insulin glargin 100 E/ml 11,00 Jahre bei einem mittleren Nüchternplasmaglucose-Wert von 194,68 mg/dl an Diabetes mellitus erkrankt. Eine spezifische Dokumentation der Indikation einer Insulintherapie ist nicht nötig.</p> <p>Es ist daher nicht nachvollziehbar, warum die Indikation einer Insulintherapie für die vorgelegte Teilpopulation der eingeschlossenen Patienten in ONWARDS 1 in Frage gestellt wird. Diese Teilpopulation erfüllt die Anforderungen an eine evidenzbasierte Beurteilung, insbesondere im Hinblick auf die in der Fragestellung 1 benannte zVT, und sollte daher als nutzenbewertungsrelevant angesehen werden.</p> <p>ONWARDS 1 ist eine hochwertige, randomisierte kontrollierte Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin icodex in der relevanten Teilpopulation belegt. Insbesondere zeigt die Studie, dass Insulin icodex eine zu Insulin glargin 100 E/ml vergleichbare glykämische Kontrolle und ein vergleichbares Sicherheitsprofil erreicht. Zusätzlich bietet die Behandlung durch das innovative Therapieregime mit einer einzigen wöchentlichen Injektion relevante Vorteile: Durch die Reduktion der Injektionsfrequenz um etwa 85 % wird die Therapie nicht nur erheblich</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vereinfacht, sondern auch die Überwindung der Therapieträgheit wird unterstützt. Dies fördert die Therapieadhärenz und -persistenz und trägt dazu bei, eine langfristig adäquate Blutzuckerkontrolle zu gewährleisten, um diabetesassoziierte Komplikationen zu reduzieren.</p> <p>Anmerkungen zur Fragestellung 3 und 4 gemäß IQWiG (T2DM); D-1084</p> <p>Der Ausschluss der Studie ONWARDS 4 aufgrund der aus Sicht des IQWiG nicht vorhandenen Eskalation der Therapie ist nicht nachvollziehbar</p> <p>Für eine Eskalation der bestehenden Therapie, wie sie im Rahmen der zVT für diese Fragestellung gefordert wird, kommen bei einer bereits bestehenden intensivierten konventionellen Insulintherapie (Intensified Conventional Therapy [ICT]) nur noch begrenzte Strategien in Frage. Je nach Behandlungssituation ist dies im klinischen Alltag ein Wechsel des Insulins oder eine Dosiserhöhung innerhalb des bestehenden Therapieregimes.</p> <p>Entsprechend stellt die Erhöhung der Insulindosis in ONWARDS 4 eine etablierte Methode zur Eskalation der Therapie dar, um eine unzureichende Blutzuckerkontrolle zu verbessern. Diese Dosiserhöhung in der Studie ONWARDS 4 wurde nach dem Treat-to-Target-Prinzip auf das Therapieziel gemäß der American Diabetes Association (ADA) von 80-130 mg/dl Nüchternplasmaglukose durchgeführt [5], was einem methodisch fundierten Vorgehen entspricht und gleichzeitig eine valide Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin icodex gewährleistet.</p> <p>Eine Gegenüberstellung der Insulinverbräuche in der Teilpopulation b1 von Woche 2 – zu Beginn der Studie – gegenüber Woche 26 – dem Ende der Studie – zeigt, dass sowohl für Basal-, Bolus- als auch für</p>	Betrifft nicht die relevante Nutzenbewertung (Diabetes mellitus Typ 1).

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																		
<p>Gesamtinsulin ein erhöhter Insulinverbrauch in beiden Studienarmen zu verzeichnen ist (siehe Tabelle 1).</p> <p>Tabelle 1: Durchschnittliche Insulin-Wochenverbräuche der Teilpopulation b1 aus ONWARDS 4 von Woche (W) 2 zu Woche 26</p>																																																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Insulinverbrauch W 2 [E]</th><th>Insulinverbrauch W 26 [E]</th><th>Wochendifferenz W 26 zu W 2 [E]</th><th></th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Basalinsulin</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Insulin icodex</td><td>239,72</td><td>336,60</td><td>96,88</td><td></td></tr> <tr> <td>Insulin glargin 100 E/ml</td><td>234,15</td><td>313,96</td><td>79,81</td><td></td></tr> <tr> <td>Bolusinsulin</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Insulin icodex</td><td>211,68</td><td>214,31</td><td>2,63</td><td></td></tr> <tr> <td>Insulin glargin 100 E/ml</td><td>228,52</td><td>285,59</td><td>57,07</td><td></td></tr> <tr> <td>Gesamtinsulin</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Insulin icodex</td><td>451,40</td><td>518,54</td><td>67,14</td><td></td></tr> <tr> <td>Insulin glargin 100 E/ml</td><td>462,68</td><td>599,55</td><td>136,87</td><td></td></tr> </tbody> </table> <p>Die Schlussfolgerung des IQWiG, dass keine adäquate Eskalation stattgefunden hat, ist daher nicht nachvollziehbar – die Ergebnisse der Teilpopulation b1 von ONWARDS 4 sollten zur Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>ONWARDS 4 ist eine hochwertige, randomisierte kontrollierte Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin icodex in der relevanten Teilpopulation belegt. Zudem zeigt ONWARDS 4, dass Insulin icodex eine</p>					Insulinverbrauch W 2 [E]	Insulinverbrauch W 26 [E]	Wochendifferenz W 26 zu W 2 [E]		Basalinsulin					Insulin icodex	239,72	336,60	96,88		Insulin glargin 100 E/ml	234,15	313,96	79,81		Bolusinsulin					Insulin icodex	211,68	214,31	2,63		Insulin glargin 100 E/ml	228,52	285,59	57,07		Gesamtinsulin					Insulin icodex	451,40	518,54	67,14		Insulin glargin 100 E/ml	462,68	599,55	136,87		
	Insulinverbrauch W 2 [E]	Insulinverbrauch W 26 [E]	Wochendifferenz W 26 zu W 2 [E]																																																			
Basalinsulin																																																						
Insulin icodex	239,72	336,60	96,88																																																			
Insulin glargin 100 E/ml	234,15	313,96	79,81																																																			
Bolusinsulin																																																						
Insulin icodex	211,68	214,31	2,63																																																			
Insulin glargin 100 E/ml	228,52	285,59	57,07																																																			
Gesamtinsulin																																																						
Insulin icodex	451,40	518,54	67,14																																																			
Insulin glargin 100 E/ml	462,68	599,55	136,87																																																			

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vergleichbare glykämische Kontrolle wie Insulin glargin 100 E/ml – ein etabliertes 1 x täglich zu verabreichendes Basalinsulin – erreicht. Zusätzlich bietet die Behandlung durch das innovative Therapieregime mit einer einzigen wöchentlichen Injektion des Basalinsulins relevante Vorteile: Die Injektionsfrequenz des Basalinsulins wird um ca. 85 % reduziert, was die Insulintherapie vereinfacht, die Therapietreue nachhaltig fördern und diabetesassoziierte Komplikationen reduzieren kann.</p>	
<p>Anmerkung zu T2DM; D-1084</p> <p>Vorteil der 1 x wöchentlichen Gabe von Insulin icodex bei T2DM-Patienten</p> <p>Insulin icodex wurde insbesondere für Patienten mit T2DM entwickelt, da hier ein ungedeckter therapeutischer Bedarf vorliegt. Dieser ergibt sich hauptsächlich aus folgenden 4 Aspekten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vereinfachung der komplexen Behandlung und Reduktion der Belastung bedingt durch tägliche Insulininjektionen und Blutzuckermessungen (der Aspekt der Blutzuckermessungen gilt primär für Insulin-naive Patienten), • Überwindung der therapeutischen Trägheit hinsichtlich der Initiation einer zeit- und leitliniengerechten Insulintherapie (dieser therapeutische Bedarf gilt primär für Insulin-naive Patienten), • Verbesserung der Therapieadhärenz und -persistenz der Insulinbehandlung, 	<p>Betrifft nicht die relevante Nutzenbewertung (Diabetes mellitus Typ 1).</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle zur Vermeidung von diabetesassoziierten Komplikationen. <p>Vor diesem Hintergrund sollte betont werden, dass nicht alle Patienten eine ausreichende Kontrolle des Blutzuckerspiegels erreichen und dadurch diabetesassoziierte Komplikationen vermeiden können [6-10]. Gerade eine im Verlauf notwendige Intensivierung der Therapie mit einem Basalinsulin wird immer noch zu spät begonnen. Einer leitliniengerechten Initiation einer Therapie mit Basalinsulin bei Insulin-naiven Patienten, aber auch der Intensivierung bei Insulin-erfahrenen Patienten, stehen Bedenken in Bezug auf die Therapiekomplexität und die Angst vor Hypoglykämien und Gewichtszunahme entgegen [11-14]. Zudem stellt das tägliche Management der Behandlung für viele Patienten eine Herausforderung dar, was sich negativ auf die Lebensqualität und die Therapietreue auswirkt. Es besteht somit ein therapeutischer Bedarf an einem einfach zu handhabenden Insulin, das die Belastung durch die Behandlung verringert, die therapeutische Trägheit überwindet, die Therapieadhärenz und -persistenz fördert und eine adäquate Blutzuckerkontrolle gewährleistet. Insulin icodex ist das weltweit erste langwirksame Basalinsulin, dass nur 1 × wöchentlich verabreicht werden muss [1], und wurde entwickelt, um genau diesen therapeutischen Bedarf zu decken. Für Menschen mit Diabetes mellitus bedeutet das über das Jahr gesehen nur noch 52 statt mindestens 365 Injektionen – das ist eine 85%ige Reduktion.</p>	
<p>Anmerkung zu T1DM; D-1085</p> <p>Vorteil der 1 × wöchentlichen Gabe von Insulin icodex bei einem Teil der Patienten mit T1DM</p>	<p>Die (reduzierte) Frequenz der Insulin-Gabe ist nicht unmittelbar patientenrelevant. Nicht unmittelbar patientenrelevante Endpunkte können als Surrogatendpunkte für patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden. Vorteile des zu bewertenden Arzneimittels</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Bewertung stellt das IQWiG fest, dass keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen Insulin icodec und Insulin degludec in der Studie ONWARDS 6 vorliegen. Dies ist formal korrekt, da eine Reduktion der Injektionsfrequenz im Rahmen der Nutzenbewertung leider keine Berücksichtigung findet.</p> <p>Dennoch ist hervorzuheben, dass die 1 x wöchentliche Gabe die Injektionsfrequenz des Basalinsulins im Vergleich zur bisherigen Therapie um ca. 85 % reduziert. Dieser Aspekt ist relevant für die klinische Praxis, da er zumindest für einen Teil der Patienten sowohl den Therapiealltag erleichtern als auch die Therapietreue nachhaltig verbessern und damit die Versorgung positiv beeinflussen kann.</p>	<p>gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die sich aus einer reduzierten Frequenz der Insulin-Gabe ergeben, sollten sich in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise durch die Verringerung von Krankheitssymptomen, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Insulin icodec legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der Studie ONWARDS 6 vor, in der die Gabe von Insulin icodec gegenüber Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Insulin aspart im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie, untersucht wurde.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Hinsichtlich der Kategorie Morbidität zeigen sich in den Endpunkten keine relevanten Unterschiede bzw. liegen keine Auswertungen zu einer geeigneten Operationalisierung vor.</p> <p>Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie ONWARDS 6 nicht erhoben.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) sowie den Therapieabbrüchen aufgrund von UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail ergibt sich jedoch ein negativer Effekt für das spezifische UE schwerwiegende Hypoglykämien. Für die Endpunkt kategorie der Nebenwirkungen wird daher ein Nachteil von Insulin icodec gegenüber Insulin degludec festgestellt, da der negative Effekt im Endpunkt schwerwiegende</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hypoglykämien, die potentiell tödlich verlaufen können, für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 von besonderer Relevanz ist. Aufgrund der fehlenden patientenindividuellen Dosisanpassungen in der Studie verbleiben insgesamt Unsicherheiten, ob die Ergebnisse der Studie uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.</p> <p>In der Gesamtschau der Studienergebnisse wird festgestellt, dass der Zusatznutzen von Insulin icodec gegenüber Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Insulin aspart im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie, nicht belegt ist.</p>
<p>Anmerkungen zu T2DM (D-1084) und T1DM (D-1085) zum Nachweis der Anzahl der Studienteilnehmenden in Deutschland</p> <p>Im Hinblick auf die Anforderungen des Medizinforschungsgesetzes (MFG) ist die Anzahl der Studienteilnehmenden in Deutschland in der Tabelle 2 dargestellt. In den relevanten Studien zu Insulin icodec wurden insgesamt 9,4 % der Patienten in deutschen Studienzentren <u>rekrutiert</u>.</p>	<p>Bei Insulin icodec handelt es sich um ein Arzneimittel, das vor dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebracht worden ist. Die Anforderungen des Medizinforschungsgesetzes sind jedoch ausschließlich für Arzneimittel relevant, die nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebracht worden sind.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.32, Zeilen 14 bis 27	<p>Anmerkung zu spezifischen Aspekten zu T1DM; D-1085</p> <p>Klarstellung des Begriffs Heart Failure</p> <p>In Bezugnahme auf den im Dossier beschriebenen Begriff "Herzinfarkt" ist festzuhalten, dass – wie vom IQWiG beschrieben – die korrektere deutsche Übersetzung "Herzversagen" lauten müsste.</p>	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
Seite I.34, Zeilen 24 bis 31	<p>Anmerkung zu spezifischen Aspekten zu T1DM; D-1085</p> <p>Klinische Relevanz der Hinzunahme wesentlicher Hypoglykämie- assoziierter PT bei der Auswertung von schwerwiegenden Hypoglykämien und Therapieindividualisierung bei Insulin icodec</p> <p>Die Darstellung von Hypoglykämien erfolgt im Dossier im Hinblick auf die Studie ONWARDS 6 nach unterschiedlichen Definitionen. Während die nicht schweren symptomatischen, schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien auf der vom G-BA-bereits früher akzeptierten (G-BA-konformen) Definition basieren, wird für eine zusätzliche Analyse die Klassifikation der ADA berücksichtigt. Hierbei wurde eine Analyse angelehnt an die ADA-Klassifikation</p>	<p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer verschiedene Auswertungen zu Hypoglykämien vor, die zum Teil <i>post hoc</i> für das Dossier durchgeführt wurden:</p> <p>Für die Endpunkte <i>nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl bzw. PG < 70 mg/dl)</i> legte der pharmazeutische Unternehmer post hoc Auswertungen im Dossier bzw. in der Stellungnahme vor. Nach Angabe des pharmazeutischen Unternehmers wurden die Symptome während der Studie jedoch möglicherweise nicht vollständig von allen Studienteilnehmenden bzw. Prüfärztinnen und Prüfärzten erfasst, obwohl dies gemäß</p>

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>durchgeführt, um klinisch signifikante Hypoglykämien (Blutglucose < 54 mg/dl) darzustellen.</p> <p>Darüber hinaus wurde eine zusätzliche Analyse durchgeführt, um schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zu erfassen, die mit einer breiteren Auswahl an Hypoglykämie-assoziierten Preferred Terms (PT) im Zusammenhang stehen. Diese Analyse wurde auch und ausschließlich durch die European Medicines Agency (EMA) im European Public Assessment Report (EPAR) in der Beurteilung der schwerwiegenden Hypoglykämien herangezogen [15].</p> <p>Die einzelnen Ereignisse sind dabei folgendermaßen definiert:</p> <p>G-BA-konforme Definition:</p>	<p>CRF¹³ vorgesehen war. Da für die Nutzenbewertung allerdings ausschließlich symptomatische Hypoglykämien herangezogen werden, und vorliegend aber keine systematische Erfassung der Symptomatik erfolgte, liegen damit insgesamt keine geeigneten Daten für nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien vor.</p> <p>Für den Endpunkt <i>schwere Hypoglykämien</i> liegen <i>post hoc</i> Analysen vor. Schwere Hypoglykämien waren dabei wie folgt operationalisiert: 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.</p> <p>In der Studie ONWARDS 6 zeigen sich für den Endpunkt schwere</p>

¹³ CRF: case report form

	<p>Die ausgewerteten nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hatten einen durch ein Blutglucose-Messgerät bestätigten Plasmaglucose-Wert < 54 mg/dl und • waren von hypoglykämischen Symptomen begleitet. <p>Die schweren Hypoglykämien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • erforderten die Hilfestellung medizinischen Fachpersonals zur Behandlung mit Glucagon oder Glucose i. v., • waren lebensbedrohlich, • führten zu einem Krankhausaufenthalt oder • waren durch schwere neuroglykopenische Symptome gekennzeichnet. <p>Die schwerwiegenden Hypoglykämien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wurden in der Studie entsprechend der SUE-Kriterien als SUE erfasst. <p>ADA-Klassifikation [5]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Level 1: Blutglucose < 70 mg/dl (< 3,9 mmol/l) und \geq 54 mg/dl (\geq 3,0 mmol/l). • Level 2: Blutglucose < 54 mg/dl (< 3,0 mmol/l). • Level 3: Schwere Ereignisse mit verändertem mentalen und/oder physischen Status, die eine Fremdhilfe erfordern, unabhängig vom Glucosewert. <p>SUE mit Hypoglykämie-assoziierten PT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die PT wurden in der Studie entsprechend der SUE-Kriterien als SUE erfasst 	<p>Hypoglykämien keine statistischen signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Hinsichtlich des Endpunktes <i>schwerwiegende Hypoglykämien (PT¹⁴ Hypoglykämie)</i> zeigt sich in der Studie ONWARDS 6 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Insulin icodec gegenüber Insulin degludec (jeweils in Kombination mit Insulin aspart).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier außerdem eine <i>post hoc</i> Auswertung zu Hypoglykämien vor, die eine Sammlung von PTs auf Basis von SUEs beinhaltet. Diese Auswertung wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da durch die <i>post hoc</i> Auswahl der PTs nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Zusammenstellung ergebnisgesteuert erfolgte.</p>
--	---	---

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• Verwendete PT: Glykopenie, Hypoglykämie, hypoglykämischer Krampfanfall, Bewusstlosigkeit bei Hypoglykämie, hypoglykämische Enzephalopathie, hypoglykämisches Koma, hypoglykämischer Schock, Hypoglykämie nicht wahrgenommen, Neuroglykopenie, postprandiale Hypoglykämie <p>In der IQWiG-Nutzenbewertung von Insulin icodec zu T1DM wird die Analyse von SUE mit einer breiteren Auswahl an Hypoglykämie-assoziierten PT als nicht geeignet angesehen, da die Auswahl post-hoc erfolgte und somit nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Zusammenstellung ergebnisgesteuert erfolgte. Dieser Schlussfolgerung ist zu widersprechen:</p>	

¹⁴ PT: Preferred Term nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Berücksichtigung zusätzlicher PT wie 'Bewusstlosigkeit' und 'Krampfanfall infolge einer Hypoglykämie' bei der Auswertung zu schwerwiegenden Hypoglykämien ist sachgerecht, da diese die klinisch schwerwiegendsten Manifestationen von Hypoglykämien darstellen. Diese Einbeziehung bietet eine umfassendere und präzisere Bewertung des Risikos der schwerwiegenden Hypoglykämien. Die EMA teilt diese Auffassung, da im EPAR ausschließlich diese Auswertung dargestellt wird [15]. Die Analyse zeigt eine numerische Differenz zwischen den Behandlungsarmen (9 Patienten im Studienarm mit Insulin icodex vs. 3 Patienten im Vergleichsarm), wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ist.</p> <p>Weiterhin ist bei der allgemeinen Beurteilung der Hypoglykämien im Kontext des offenen Studiendesigns zu berücksichtigen, dass Patienten und Ärzte im Vergleichsarm (Insulin degludec) langjährige Erfahrung mit diesem Basalinsulin hatten. Rund 40 % der Patienten waren vor Studienbeginn auf Insulin degludec eingestellt, was aufgrund der Vertrautheit mit dem Insulin insbesondere auch in speziellen Situationen – wie z. B. bei sportlicher Aktivität – möglicherweise zu geringeren Raten an schweren Hypoglykämien führte. Dies stellt eine Herausforderung für die Vergleichbarkeit der Studienarme in Hinblick auf Hypoglykämien (in allen dargestellten</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ausprägungen) dar und sollte bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.</p> <p>In der Therapie von Patienten mit T1DM in der klinischen Praxis wird zudem ein individualisierter Titrationsalgorithmus unter Zuhilfenahme eines kontinuierlichen Glucosemesssystems (CGM) verwendet. Kleinere Titrationsschritte und vor allem eine Anpassung des Bolusinsulins ermöglichen eine individuelle Anpassung der Insulindosis. Die Studie ONWARDS 6 folgte einem standardisierten Algorithmus, der der wissenschaftlichen Vergleichbarkeit dient, jedoch die Versorgungsrealität in Deutschland nicht vollständig abbildet.</p> <p>Zusammenfassend reduziert Insulin icodec durch sein innovatives Therapieregime der 1 x wöchentlichen Injektion den Bedarf an Basalinsulininjektionen um ca. 85 %. Durch die kontinuierliche Insulinversorgung über eine Woche und die damit verbundene bessere Blutzuckereinstellung kann Insulin icodec das Risiko für diabetesassoziierte Komplikationen und Ketoazidosen senken. Insulin icodec stellt somit eine sichere und wirksame Therapieoption für einen Teil der erwachsenen Patienten mit T1DM dar, die durch die Vereinfachung der Insulintherapie die Therapieadhärenz und -persistenz fördern kann.</p>	

Tabelle 2: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in den zu bewertenden Anwendungsgebieten

Nummer	Studententitel	Name des Studienregisters/ der Studienergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilneh- mer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prü- fungsteilnehmer an deutschen Prüf- stellen
1	NN1436-4477 (ONWARDS 1)	NCT04460885	abgeschlossen	–	ja	Anhang 4-G der 3 Dossiermodule zu Insulin icodec, jeweils Tabelle 3.1 “Summary of subjects from Germany in the insulin icodec RCT pool”	984	0
2	NN1436-4478 (ONWARDS 2)	NCT04770532	abgeschlossen	–	ja		526	45
3	NN1436-4479 (ONWARDS 3)	NCT04795531	abgeschlossen	–	ja		588	0
4	NN1436-4480 (ONWARDS 4)	NCT04880850	abgeschlossen	–	ja		582	0
5	NN1436-4481 (ONWARDS 5)	NCT04760626	abgeschlossen	–	ja		1085	101
6	NN1436-4625 (ONWARDS 6)	NCT04848480	abgeschlossen	–	ja		582	46
7	NN1436-4466	NCT03922750	abgeschlossen	–	ja		154	32
8	NN1436-4465	NCT03951805	abgeschlossen	–	ja		205	38
9	NN1436-4462	NCT03945656	abgeschlossen	–	ja		43	0
10	NN1436-4422	NCT03766854	abgeschlossen	–	ja		24	0
11	NN1436-4383	NCT03751657	abgeschlossen	–	ja		247	0
12	NN1436-4314 (I287)	NCT02964104	abgeschlossen	–	ja		48	48
13	NN1436-4225	NCT03723772	abgeschlossen	–	ja		66	66
14	NN1436-4057	NCT02148861	abgeschlossen	–	Nein		49	49
15	NN1436-3955 (Teil 1 und 2 kombiniert)	NCT01730014	abgeschlossen	–	Nein		69	69
Gesamt							5252	494
In Prozent (%)								9,4

^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)

Literaturverzeichnis

1. Novo Nordisk A/S (2024): Awiqli® 700 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen; Fachinformation. Stand: 05/2024 [Zugriff: 01.09.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024): IQWiG-Berichte - Nr. 1892; Insulin icodec - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 02.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7925/2024-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Insulin-icodec_D-1085.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2024): IQWiG-Berichte - Nr. 1894; Insulin icodec - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 02.12.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7915/2024-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Insulin-icodec_D-1084.pdf.
4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2014): Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Kurzfassung, 1. Auflage. [Zugriff: 09.12.2024]. URL: https://www.kv-thueringen.de/fileadmin/media2/Vertragswesen/Hausarztzentrierte_Versorgung/01_AOK_P_LUS/06-3_anl_7c_leitli_diab_m_2_zur_7-modi.pdf.
5. American Diabetes Association Professional Practice C (2024): 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care; 47(Suppl 1):S111-S25.
6. International Diabetes Federation (IDF) (2021): IDF Diabetes Atlas 2021 10th edition. [Zugriff: 16.6.2023]. URL: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.
7. Hart JT (1992): Rule of halves: implications of increasing diagnosis and reducing dropout for future workload and prescribing costs in primary care. Br J Gen Pract; 42(356):116-9.
8. Smith WC, Lee AJ, Crombie IK, Tunstall-Pedoe H (1990): Control of blood pressure in Scotland: the rule of halves. BMJ; 300(6730):981-3.
9. Mannucci E, Monami M, Dicembrini I, Piselli A, Porta M (2014): Achieving HbA1c targets in clinical trials and in the real world: a systematic review and meta-analysis. J Endocrinol Invest; 37(5):477-95.
10. Carls G, Huynh J, Tuttle E, Yee J, Edelman SV (2017): Achievement of Glycated Hemoglobin Goals in the US Remains Unchanged Through 2014. Diabetes Ther; 8(4):863-73.
11. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2023): Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes Langfassung, Version 3.0. [Zugriff: 02.06.2024]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-vers3-0.pdf>.
12. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein HH, et al. (2023): Therapie des Typ-2-Diabetes. Die Diabetologie; 19(5):658-97.
13. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM (2012): Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association; 29(5):682-9.
14. Landgraf R, Aberle J (2021): Hundert Jahre – Insulin bleibt aktuell und notwendig. Diabetologie und Stoffwechsel; 16(02):149-61.
15. European Medicines Agency (EMA) (2024): Assessment report - Awiqli, International non-proprietary name: Insulin icodec. [Zugriff: 04.06.2024]. URL:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/awiqli-epar-public-assessment-report_en.pdf.

5.2 Stellungnahme: Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie DGE, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. DGK und der Forschergruppe Diabetes e.V. München

Datum	18.12.2024
Stellungnahme zu	Insulin icodec (Diabetes mellitus Typ 1) Awiqli
Stellungnahme von	Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie DGE, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. DGK und der Forschergruppe Diabetes e.V. München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie DGE, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. DGK und der Forschergruppe Diabetes e.V. München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung: Insulin icodex</p> <p>Insulin icodex ist ein langwirkendes Insulin, das für die einmal wöchentliche Injektion entwickelt wurde. Es ist derzeit das am längsten wirkende Basalinsulinanalog. Die lange Halbwertszeit von Insulin icodex ist dadurch gegeben, dass zum einen das Insulinmolekül an eine C-20-Fettsäuren-Seitenkette gebunden wurde, die eine starke reversible Bindung an Plasalbumin bewirkt. Die Strategie, Peptidhormone mit Fettsäure-Seitenketten zu koppeln, um eine Albuminbindung und eine lange biologische Halbwertszeit zu bewirken, ist mittlerweile ein gängiges Prinzip für die Pharmakotherapie mit Peptidhormonen. Des Weiteren wurde die Stabilität des Insulinmoleküls durch drei Aminosäureaustausche erhöht. Diese reduzieren ferner die Bindung und Clearance am Insulinrezeptor. Dies führt zu einer verlangsamten und stetigen Insulinwirkung [1].</p> <p>Nach subkutaner Injektion bindet Insulin icodex mit hoher Affinität an Plasalbumin und ist so gespeichert. Die Bindung an Plasalbumin beträgt mehr als 99%. Mit einer Aufsättigung von 50% bei der ersten Dosis wird ein Steady-State nach 2-3 Wochen erreicht, ohne Aufsättigung nach 2-4 Wochen. Insulin icodex wird vor allem durch die Leber, aber auch durch die Niere und die Skelettmuskulatur abgebaut. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa eine Woche [1].</p> <p>Insulin icodex ist ausschließlich zur subkutanen Injektion zugelassen und darf nicht intramuskulär, intravenös oder über Pumpen gegeben werden. Die Wirkstärke von Insulin icodex wird in Einheiten angegeben,</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie DGE, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. DGK und der Forschergruppe Diabetes e.V. München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die einheitsgleich und wirkstarkgleich mit den internationalen Einheiten von Humaninsulin sowie den Basalinsulinanaloga Insulin degludec, -detemir und -gargin ist. Insulin icodec ist eine Formulierung von 700 E/ml erhältlich [1].</p> <p>Das Studienprogramm von Insulin icodec zur Wirksamkeit und Sicherheit umfasst im "ONWARDS" Programm 6 weltweit aufgelegte Studien, die Studien ONWARDS 1-5 wurden bei Typ-2-Diabetes (T2D) durchgeführt, die Studie ONWARDS 6 bei Typ-1-Diabetes (T1D) [2,3].</p> <p>In der ONWARD 6 Studie bei Menschen mit T1D wurde eine intensivierte Insulintherapie (ICT) mit Insulin icodec als Basalinsulin mit Insulin degludec als Basalinsulin randomisiert, offen, multizentrisch verglichen, jeweils in Kombination mit Insulin aspart als kurzwirksamem Insulin. Die Studiendauer betrug 52 Wochen, 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) [4].</p>	
<p>"Medizinischer Standard" der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1</p> <p>Die medikamentöse Therapie des T1D ist eine bedarfsgerechte Insulintherapie, die Patienten-orientiert und Evidenz-basiert umgesetzt werden soll. In der Regel wird diese Therapie entweder als "intensivierte Insulintherapie (ICT)" oder als "Insulinpumpentherapie (CSII)" durchgeführt. Bei Menschen mit T1D, die nicht in der Lage sind, eine solche Therapie durchzuführen oder zu erhalten, ist auch eine "konventionelle Insulintherapie (CT)" mit weniger Flexibilität und Bedarfsgerechtigkeit im Alltag möglich. Die evidenzbasierte S-3 Leitlinie</p>	<p>Die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 1</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin icodec:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zur Behandlung des T1D und die diesbezüglich jährlich aktualisierten Praxisempfehlungen der DDG sowie die Empfehlungen "Standards of Care in Diabetes" der amerikanischen (ADA) Diabetes-Gesellschaft [5-7], sind grundlegende Behandlungsstandards und werden im Folgenden kurz zusammengefasst.</p> <p>Bezüglich Therapiezielen sollen bei Menschen mit Typ-1-Diabetes diese in Bezug auf die glykämische Kontrolle und auf weitere Risikofaktoren sowie übergeordnete Therapieziele stets individuell im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung diskutiert und vereinbart werden. Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen darüber aufgeklärt werden, dass die in früheren Arbeiten stark erhöhte Exzessmortalität in den letzten Jahren deutlich abgenommen hat, insbesondere wenn keine Makroalbuminurie vorliegt. Sie sollten über die Bedeutung diabetesassozierter Folgeerkrankungen und über ihre Beeinflussbarkeit aufgeklärt werden, um die Vor- und Nachteile einer intensivierten Insulin-Therapie und deren Therapieziele abwägen zu können. Es soll ein individueller HbA1c-Zielwert vereinbart werden, wobei u. a. folgende Faktoren abzuwegen sind: Risiko für Hypo- und Hyperglykämien und deren Folgen, erwartbare Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Akut- und Folgekomplikationen, Patientenpräferenz und Möglichkeiten des Patienten zur Therapieadhärenz, Bestehende diabetesassoziierte Folgeerkrankungen oder Komorbiditäten, Alter und Lebenserwartung sowie Erkrankungsdauer. Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen verständlich und ergebnisoffen neben dem Nutzen auch über die Gefahren strenger glykämischer Zielwerte aufgeklärt werden, insbesondere über das Risiko für Hypoglykämien und mögliche Folgen (z.B. Unfälle). Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes sollte ein HbA1c-Wert $\leq 7,5\%$ ($\leq 58\text{mmol/mol}$) angestrebt werden, solange keine</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>problematischen Hypoglykämien auftreten. Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes kann ein HbA1c-Wert $\leq 6,5\% \text{ (}\leq 48 \text{ mmol/mol)}$ angestrebt werden, falls ein niedriges intrinsisches Hypoglykämierisiko besteht (z.B. neumanifestierter Typ-1-Diabetes, geringe glykämische Variabilität) [5,6].</p> <p>Das Therapiekonzept des Typ-1-Diabetes besteht aus den Komponenten Glukoseselbstkontrolle, Insulintherapie, Ernährungskenntnisse und Schulung sowie psychosoziale Betreuung [5,6].</p> <p>Die Indikation für eine Insulintherapie besteht bei Typ-1-Diabetes immer und lebenslang. Für die Planung der Insulintherapie sind wichtig: (a) die Berücksichtigung der Abhängigkeit des additiven Insulinbedarfs von der Nahrungszufuhr (prandiales Insulin stets zusätzlich zum Basalinsulinbedarf) und (b) das Verhältnis zwischen basalem und prandialem Insulinbedarf. Die Insulintherapie soll im Rahmen einer strukturierten Diabetesbetreuung erfolgen. Ebenso soll die Schulung strukturiert erfolgen [5-7].</p> <p>Fragestellung und Dossier des pU</p> <p>Der pU hat ein Dossier zur Nutzenbewertung von Insulin icodex eingereicht, das in der herkömmlichen, bisher bewährten Struktur analog den bisherigen Verfahren aufgebaut ist und auch auf einer früheren Beratung des G-BA basiert. Demnach ist die in der Tabelle dargestellte Patientenpopulation mit den folgenden Vergleichstherapien berücksichtigt:</p> <p>Tabelle: Fragestellung der Nutzenbewertung von Insulin icodex^a</p>	<p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</p> <p>4. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,</p> <p>5. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder</p> <p>6. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den</p>

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie DGE, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. DGK und der Forschergruppe Diabetes e.V. München

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Indikation	zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1	Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) ^c	<p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>zu 1. Neben Insulin icodex sind zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 Humaninsulin und Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) zugelassen.</p> <p>zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>zu 3. Im hier betrachteten Anwendungsgebiet liegt der folgende Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie) vor:</p> <p>Insulin degludec (Beschluss vom 16. Oktober 2014)</p> <p>Darüber hinaus liegt der folgende Beschluss des G-BA über eine Änderung der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung vor:</p>
<p>^a Bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 muss Insulin icodex 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 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>Für die Nutzenbewertung von Insulin icodex wird die Studie ONWARDS 6 herangezogen [4]. In dieser Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diagnose eines T1D mit mindestens 1 Jahr Diabetesdauer, einem HbA1c <10% und Therapie mit einer ICT eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren: ein Myokardinfarkt innerhalb von 180 Tagen vor dem Studieneinschluss, ein Schlaganfall oder eine Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris oder aufgrund von einer transitorischen ischämischen Attacke oder eine chronische Herzinsuffizienz (New-York-Heart-Association[NYHA]-Klasse IV), sowie eine Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] <30 ml/min/1,73m²) oder eine eingeschränkte Leberfunktion. Darüber hinaus waren Patientinnen und Patienten mit bekannter</p>		

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie DGE, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. DGK und der Forschergruppe Diabetes e.V. München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung oder mit wiederkehrenden schweren Hypoglykämien im vergangenen Jahr ausgeschlossen.</p> <p>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 selbstgemessenen Plasmaglukosewert nach einem fixen Titrationsalgorithmus erfolgen. Alternativ konnte die Titration auch basierend auf einer Kohlenhydratzählung bei entsprechender Vorerfahrung erfolgen.</p> <p>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.</p> <p>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</p>	<p>Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) zur Therapiesteuerung bei Patientinnen und Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus (Beschluss vom 16. Juni 2016)</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zur Bestimmung der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Gemäß der S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes und der gemeinsamen Äußerung der Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) gilt die bestmögliche Nachahmung der Insulinausschüttung des gesunden Menschen als Behandlungsstandard in der Therapie des klinisch manifesten Diabetes mellitus Typ 1. Zur Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase sollen zur Therapie von Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 Humaninsulin (Normalinsulin oder</p>

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie DGE, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. DGK und der Forschergruppe Diabetes e.V. München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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.</p> <p>Beim Endpunkt Mortalität (hier 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. Auch bei den Morbiditätsendpunkten HbA1c-Wert als ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgekomplikationen, Akutes Koronarsyndrom, zerebrovaskuläre Ereignisse, Herzversagen, Nierenerkrankung im Endstadium sowie Diabetische Retinopathien ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Da in der Studie ONWARDS 6 keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben wurden und keine weiteren Daten hierzu zur Nutzenbewertung vorlagen, gibt es keine Anhaltspunkte für das Vorliegen eines Zusatznutzens. Bei den Nebenwirkungen ergeben sich bei den SUEs und den Abbrüchen wegen UEs keine Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Schaden. Gleichermaßen gilt für Nicht schwere symptomatische, bestätigte</p>	<p>Humaninsuline mit Verzögerungsprinzip) oder Insulinanaloge (kurzwirksame oder langwirksame) eingesetzt werden.</p> <p>Gemäß der S3-Leitlinie stellt die intensivierte Insulintherapie (ICT) den Behandlungsstandard bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 dar. Bei der ICT erfolgt eine Substitution des basalen Insulinbedarfs mit einem langwirksamen Insulin (Basalinsulin) und des prandialen Insulinbedarfs mit einem kurzwirksamen Insulin (Bolusinsulin) zu den Mahlzeiten sowie zur Korrektur erhöhter Glukosewerte. Als weitere Therapieoptionen wird die konventionelle Insulintherapie (CT) genannt. Diese Form der Insulintherapie stellt jedoch gegenüber der ICT eine nachrangige Therapieoption dar und kommt u.a. bei Personen in Betracht, die den Anforderungen an eine ICT aufgrund von kognitiven Einschränkungen bzw. krankheits- oder altersbedingt nicht gerecht werden können.</p> <p>Zudem kann die Insulinpumpentherapie bei Nichteinreichen von individuellen Therapiezielen oder bei häufigen Hypoglykämien bzw. bei rezidivierenden schweren Hypoglykämien unter einer ICT eine weitere Therapieoption darstellen.</p> <p>Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen bei Humaninsulin, und im Hinblick auf das geringere Risiko bei Insulinanalogen für das Auftreten (nächtlicher) Hypoglykämien, werden Humaninsulin und Insulinanaloge als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1</p>

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie DGE, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. DGK und der Forschergruppe Diabetes e.V. München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hypoglykämien sowie schwere Hypoglykämien. Bei den schwerwiegenden Hypoglykämien als SUEs ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Insulin icodex + Insulin aspart gegenüber Insulin degludec + Insulin aspart. Bei den diabetischen Ketoazidosen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in den Behandlungsarmen.</p> <p>Aus den Ergebnissen der ONWARDS 6 Studie beansprucht der pU keinen Zusatznutzen für die Therapie des T1D mit Insulin icodex als Basalinsulin.</p>	<p>angesehen. Bei der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1 kommen diese Insuline insbesondere in Form einer ICT zur Anwendung.</p> <p>In der Gesamtschau stellen somit Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.</p> <p>Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des Diabetes mellitus Typ 1, wenn noch die Option einer Optimierung der Insulintherapie besteht, entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Die Zulassungen und Fachinformationen der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind zu beachten.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zur Nutzenbewertung des IQWiG</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt in seiner Nutzenbewertung die im Dossier des PU eingereichte Studie ONWARDS 6. Es wird von Seiten des IQWiG kritisch hervorgehoben, dass in der ONWARDS 6 Studie die Dosierungen des schnellwirkenden Bolusinsulins (Insulin aspart) zu den Mahlzeiten und zur Korrektur erhöhter Blutzuckerwerte für die ersten 8 Wochen der Titrationsphase der Basalinsuline in der Studie konstant gehalten werden musste und nur bei Sicherheitsbedenken angepasst werden durfte. Das IQWiG weist darauf hin, dass dieses Vorgehen nicht konform zur Fachinformation sei, die besagt, dass für die Anwendung eine Überwachung des Blutzuckerspiegels und eine Anpassung der Insulindosis empfohlen ist. Ferner weist das IQWiG in seiner Nutzenbewertung darauf hin, dass Anpassungen des Bolusinsulins für alle Studienteilnehmenden nach einem festen vordefinierten Titrationsschema auf einen ebenfalls vordefinierten Blutzuckerzielbereich erfolgte und damit keine patientenindividuelle leitliniengerechte Therapie umgesetzt sei. Dabei seien auch Anpassungen der Dosierung des Bolusinsulins nur nach Abstimmung mit dem Prüfarzt oder der Prüfärztein möglich gewesen, 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</p>	<p>Die randomisierte, offene, multizentrische Studie ONWARDS 6 untersuchte die Gabe von Insulin icodec gegenüber Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Insulin aspart bei 582 Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1. Die Behandlungsphase betrug insgesamt 52 Wochen. In die Studie wurden Erwachsene eingeschlossen, die mindestens ein Jahr vor Studieneinschluss die Diagnose Diabetes mellitus Typ 1 und zudem bereits seit einem Jahr eine Therapie mit mehrfachen, täglichen Insulininjektionen (Regime mit Basal- und Bolusinsulinanaloga) erhalten haben. Insulinnaive Personen wurden nicht untersucht. Der HbA1c-Wert sollte weniger als 10 % aufweisen. Die Patientinnen und Patienten wurden zu Studienbeginn 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. Gemäß Studienplanung sollten alle Studienteilnehmenden nach einer 26-wöchigen Hauptphase in eine 26-wöchige Extensionsphase übergehen. Die Studie wurde im Zeitraum April 2021 bis Dezember 2022 durchgeführt.</p> <p><i>Medikamentöse Therapie und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>In der Studie ONWARDS 6 erhielten die Studienteilnehmenden zu Studienbeginn eine intensivierte Insulintherapie (ICT) entweder mit dem einmal wöchentlich zu verabreichenden Insulin icodec oder</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Titration mittels Kohlenhydratzählung, sei daher auf Basis der vom pU vorgelegten Daten unklar. Das IQWiG schließt daraus, dass in der Studie patientenindividuelle Dosisanpassungen in nicht dem Maße erfolgt seien, wie dies im Versorgungsalltag zu erwarten ist. Es sei daher nicht davon auszugehen, dass das Vorgehen in der Studie ONWARDS 6 die gemäß Leitlinie vorgesehene bzw. im Versorgungsalltag angewendete Therapie widerspiegelt. Aus diesem Grund bliebe unklar, ob die Ergebnisse der Studie ONWARDS 6 uneingeschränkt auf Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.</p> <p>Bei den Hypoglykämien sieht das IQWiG für den Endpunkt nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG <54 mg/dl) bei fehlendem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden.</p> <p>Für den Endpunkt nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG <70 mg/dl) liegen keine Daten vor, daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden.</p> <p>Bei schweren Hypoglykämien sieht das IQWiG bei fehlendem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden.</p>	<p>dem einmal täglich zu verabreichenden Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Insulin aspart als Bolusinsulin. Die Behandlung mit dem jeweiligen Basalinsulin erfolgte anhand eines festen Titrationsalgorithmus basierend auf drei aufeinanderfolgenden Nüchternplasmaglucosewerten. Die Dosis des Bolusinsulins zu Studienbeginn wurde anhand der Dosis der bestehenden Therapie mit Bolusinsulin zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bestimmt und sollte in den ersten 8 Wochen der Studie stabil gehalten werden. Aufgrund von Sicherheitsgründen waren Dosisanpassungen innerhalb dieses Zeitraums jedoch erlaubt. Nach den ersten 8 Wochen konnten Anpassungen einmal wöchentlich abhängig vom selbst-gemessenen Plasmaglukosewert nach einem fixem Titrationsalgorithmus mithilfe der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes oder, wenn möglich und nach Einschätzung der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes, auch basierend auf einer Kohlenhydratzählung erfolgen. Der in der Studie verwendete Titrationsalgorithmus von Insulin icodec sowie Insulin degludec, und die Vorgabe der festen Dosierung von Insulin aspart in den ersten 8 Wochen entsprach dabei nicht den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation.</p> <p>In beiden Studienarmen sollten die Dosierungen von Basal- und Bolusinsulin anhand eines Zielwertkorridors für den Nüchternblutzucker (80 bis 130 mg/dl) titriert werden. Abweichungen vom Titrationsalgorithmus waren dabei nur aufgrund</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für den Endpunkt schwerwiegende Hypoglykämien ergibt sich bei statistisch signifikantem Unterschied zum Nachteil von Insulin icodec + Insulin aspart gegenüber Insulin degludec + Insulin aspart nach Auffassung des IQWiG ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Insulin icodec + Insulin aspart gegenüber Insulin degludec + Insulin aspart.</p> <p>In der Gesamtschau zeigt sich für das IQWiG 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. Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zu</p>	<p>von Sicherheitsbedenken erlaubt und mussten durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt dokumentiert und begründet werden. Die Blutzuckerwerte wurden durch die Patientinnen und Patienten selbst gemessen und darauf basierend Anpassungen der Insulindosis gemäß beschriebenen Titrationsalgorithmus vorgenommen und ggf. Hypoglykämien erfasst. Zusätzlich wurden die Blutzuckerwerte mittels CGM¹⁵ System überwacht (Dexcom G6) erhoben. Gemäß Studienplanung sollte bei hypoglykämischen Episoden, die durch das CGM erfasst wurden, eine Selbstmessung durchgeführt werden. Sofern bei der Selbstmessung ein Plasmaglukose (PG)-Wert außerhalb des Zielbereichs (< 70 mg/dl) bestätigt wurde, sollte die Hypoglykämie als Ereignis im elektronischen Tagebuch erfasst</p>

¹⁵ CGM: Continuous Glucose Monitoring (kontinuierliche Glukosemessung)

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie DGE, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. DGK und der Forschergruppe Diabetes e.V. München

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Entscheidung, dass Insulin icodec im Rahmen einer ICT bei Menschen mit T1D keine Belege für einen Zusatznutzen hat.	<p>werden, und Kohlenhydrate verabreicht und Dosisanpassungen der blutzuckersenkenden Therapie vorgenommen werden.</p> <p>Insgesamt wird die eingesetzte ICT als adäquate Umsetzung der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Hinsichtlich der fehlenden Möglichkeit der patientenindividuellen Dosisanpassungen durch den vorgegebenen Titrationsalgorithmus in der Studie ONWARDS 6, die nicht den aktuellen Empfehlungen entsprechen, verbleiben dennoch Unsicherheiten, ob die Ergebnisse der Studie uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Hinsichtlich der Kategorie Morbidität zeigen sich in den Endpunkten keine relevanten Unterschiede bzw. liegen keine Auswertungen zu einer geeigneten Operationalisierung vor.</p> <p>Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie ONWARDS 6 nicht erhoben.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie DGE, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. DGK und der Forschergruppe Diabetes e.V. München

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Bei den Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) sowie den Therapieabbrüchen aufgrund von UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail ergibt sich jedoch ein negativer Effekt für das spezifische UE schwerwiegende Hypoglykämien. Für die Endpunkt-kategorie der Nebenwirkungen wird daher ein Nachteil von Insulin icodec gegenüber Insulin degludec festgestellt, da der negative Effekt im Endpunkt schwerwiegende Hypoglykämien, die potentiell tödlich verlaufen können, für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 von besonderer Relevanz ist.</p> <p>Aufgrund der fehlenden patientenindividuellen Dosisanpassungen in der Studie verbleiben insgesamt Unsicherheiten, ob die Ergebnisse der Studie uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.</p> <p>In der Gesamtschau der Studienergebnisse wird festgestellt, dass der Zusatznutzen von Insulin icodec gegenüber Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Insulin aspart im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie, nicht belegt ist.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme zu den Bewertungen des IQWiG</p> <p>Aus Sicht der an dieser Stellungnahme beteiligten Fachgesellschaften lässt sich in der frühen Nutzenbewertung für Insulin icodec kein Zusatznutzen erkennen. Die ONWARDS 6 Studie ist eine gut konzipierte RCT, die nach Richtlinien guter wissenschaftlicher Praxis und deren Standards durchgeführt wurde. Die Festlegung von Titrationsalgorithmen sowie die Festlegung, in den ersten 8 Wochen in beiden Studienarmen die Bolusinsulindosierungen nicht anzupassen ist aus Sicht der an dieser Stellungnahme beteiligten Fachgesellschaften richtig und unvermeidbar, da nur so die Wirksamkeit und Sicherheit des Basalinsulins icodec mit dem Komparator Insulin degludec verglichen werden kann. Dies betrifft vor allem die Möglichkeit, das direkte Risiko der Basalinsuline auf das Auftreten von Hypoglykämien zu untersuchen. Im Protokoll der Studie gab es zudem Regelungen, individuell und begründet von den Titrationsregeln abzuweichen.</p> <p>Bezüglich der Hypoglykämien folgen die an dieser Stellungnahme beteiligten Fachgesellschaften der Einschätzung des IQWiG.</p> <p>Die einmal wöchentliche statt einmal tägliche Injektion eines Basalinsulins unter einer Therapie mit Insulin icodec könnte bei Menschen mit T1D und ausgeprägten Lipodystrophien potenziell</p>	<p>Insgesamt ergeben sich in den Endpunktkatagorien Mortalität und Morbidität weder Vor- noch Nachteile für Insulin icodec im Vergleich zu Insulin degludec. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ONWARDS 6 nicht erhoben. Bei den Nebenwirkungen zeigt sich jedoch ein Nachteil unter Insulin icodec im Detail für das spezifische UE schwerwiegende Hypoglykämien, die potentiell tödlich verlaufen können. In der Gesamtschau der Studienergebnisse erscheint die Ableitung eines geringeren Nutzens von Insulin icodec jedoch nicht gerechtfertigt. Zusammengenommen wird daher festgestellt, dass auf Basis der Ergebnisse der Studie ONWARDS 6 der Zusatznutzen von Insulin icodec gegenüber Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Insulin aspart im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie, nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie DGE, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. DGK und der Forschergruppe Diabetes e.V. München

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vorteilhaft sein, dies ist jedoch bislang noch nicht strukturiert untersucht. Eine einmal wöchentliche statt einmal tägliche Injektion könnte bei lebenslanger Anwendung und damit deutlich weniger häufigen Injektionen für die Patienten auch psychisch entlastend sein und die Lebensqualität steigern, dies ist bislang ebenfalls noch nicht strukturiert untersucht.	
	Zusammenfassung und Schlussfolgerung Für die frühe Nutzenbewertung von Insulin icodex in der Therapie des T1D kommt das IQWiG ebenso wie die an dieser Stellungnahme beteiligten Fachgesellschaften zu der Einschätzung, dass Insulin icodex keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie Insulin degludec im Rahmen einer ICT hat. Möglicher längerfristiger Nutzen oder Schaden von Insulin icodex sollten nach entsprechender längerer Beobachtungsdauer in weiteren RCTs oder Beobachtungsstudien in der Anwendung beurteilt werden.	Siehe Ausführungen zum vorherigen Punkt.

Literaturverzeichnis

1. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Insulin icodec (Awiqli). European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/awiqli-epar-product-information_de.pdf (aufgerufen am 10.12.24)
2. Philis-Tsimikas A, Bajaj HS, Begtrup K, et al. Rationale and design of the phase 3a development programme (ONWARDS 1-6 trials) investigating once-weekly insulin icodec in diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25:331-341. doi: 10.1111/dom.14871
3. Lisco G, De Tullio A, De Geronimo V, et al. Once-Weekly Insulin Icodec in Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials (ONWARDS Clinical Program). *Biomedicines.* 2024;12:1852. doi: 10.3390/biomedicines12081852
4. Russell-Jones D, Babazono T, Cailleteau 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. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02179-7
5. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). S-3 Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes, Version 5.1 02.09.2023. AWMF Registernummer 057 – 013. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/057-013> (aufgerufen am 10.12.24)
6. Haak T, Fritsche A, Füchtenbusch M, et al. Therapie des Typ-1-Diabetes - Kurzfassung der S3-Leitlinie. Version 5.0, AWMF-Registernummer: 057-013. *Diabetol Stoffwechs* 2024;19:S155–S166. doi: 10.1055/a-2312-0276
7. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2025;48,Suppl.1:S1-S343. https://diabetesjournals.org/care/issue/48/Supplement_1 (aufgerufen am 10.12.24)
8. Russell-Jones D, Babazono T, Cailleteau 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)

5.3 Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH

Datum	19.12.2024
Stellungnahme zu	Insulin icodec (Awiqly®) (Diabetes mellitus Typ 1) IQWiG-Berichte – Nr. 1892, Auftrag A24-90, Version 1.0, Stand: 28.11.2024
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Str. 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02. Dezember 2024 veröffentlichte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Insulin icodec in der Indikation Diabetes mellitus Typ 1 (Typ-1-Diabetes mellitus) (1).</p> <p>Das IQWiG kommt zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzens von Insulin icodec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist, da sich in der Gesamtschau Vor- und Nachteile aufwiegen (1).</p> <p>Die Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly) nimmt als Hersteller von Humaninsulin und als forschendes pharmazeutisches Unternehmen mit der Entwicklung von Insulin Efsitora in der Indikation Typ-1-Diabetes mellitus, nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG zu Insulin icodec (Awiqli) in der Indikation Typ-1-Diabetes mellitus (2).</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Limitationen der Studie ONWARDS 6: Eingeschränkte Übertragbarkeit auf die Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext</p> <p>Das IQWiG führt an, dass die Ergebnisse der Studie ONWARDS 6 aufgrund der festgelegten Titrationsalgorithmen und der stabilen Dosierung des Bolusinsulins in den ersten 8 Wochen der Studie nicht uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (1). Aufgrund der damit einhergehenden reduzierten Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die Fragestellung können gemäß IQWiG auf Basis</p>	<p>Die randomisierte, offene, multizentrische Studie ONWARDS 6 untersuchte die Gabe von Insulin icodec gegenüber Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Insulin aspart bei 582 Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1. Die Behandlungsphase betrug insgesamt 52 Wochen. In die Studie wurden Erwachsene eingeschlossen, die mindestens ein Jahr vor Studieneinschluss die Diagnose Diabetes mellitus Typ 1 und zudem bereits seit einem Jahr eine Therapie mit mehrfachen, täglichen Insulininjektionen (Regime mit Basal- und Bolusinsulinanaloga) erhalten haben. Insulinnaive Personen wurden nicht untersucht. Der HbA1c-Wert sollte weniger als 10 % aufweisen. Die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Studie ONWARDS 6 maximal Anhaltspunkte für alle dargestellten Endpunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden (1).</p> <p>Gemäß der Leitlinie zur Therapie des Typ-1-Diabetes mellitus erfolgen Blutglukosekorrekturen und Insulindosierungen im Rahmen der ICT eigenverantwortlich durch die Patientinnen und Patienten. In der Studie hingegen wurden Anpassungen für alle Teilnehmenden nach einem festgelegten Titrationsalgorithmus vorgenommen. Anpassungen der Dosierung des Bolusinsulins waren nur nach Abstimmung mit dem Prüfarzt oder der Prüfärztein möglich, auch im Rahmen der Titration mittels Kohlenhydratzählung. Für das IQWiG bleibt es unklar, bei welchem Anteil der Teilnehmenden der festgelegte Titrationsalgorithmus angewendet wurde und bei welchem Anteil die Methode der Titration mittels Kohlenhydratzählung zur Anwendung kam. Darüber hinaus musste die Dosierung des Bolusinsulins in den ersten 8 Wochen der Studie stabil gehalten werden, was nach Auffassung des IQWiG nicht den Vorgaben der Leitlinie bzw. dem Vorgehen in der Versorgung entspricht. Vor dem Hintergrund der Vorgaben zur Titration gemäß Studienplanung ist für das IQWiG nicht dargelegt, dass in der Studie patientenindividuelle Dosisanpassungen in dem Maße erfolgten, wie dies im Versorgungsalltag zu erwarten ist. Insgesamt ist es für das IQWiG daher nicht erwiesen, dass das Vorgehen in der Studie ONWARDS 6 die gemäß Leitlinie vorgesehene bzw. im Versorgungsalltag angewendete Therapie widerspiegelt. Für das IQWiG bleibt aus diesem Grund unklar, ob die Ergebnisse der Studie ONWARDS 6 uneingeschränkt auf Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungskontext übertragbar sind (1).</p>	<p>Patientinnen und Patienten wurden zu Studienbeginn 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. Gemäß Studienplanung sollten alle Studienteilnehmenden nach einer 26-wöchigen Hauptphase in eine 26-wöchige Extensionsphase übergehen. Die Studie wurde im Zeitraum April 2021 bis Dezember 2022 durchgeführt.</p> <p><i>Medikamentöse Therapie und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>In der Studie ONWARDS 6 erhielten die Studienteilnehmenden zu Studienbeginn eine intensivierte Insulintherapie (ICT) entweder mit dem einmal wöchentlich zu verabreichenden Insulin icodec oder dem einmal täglich zu verabreichenden Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Insulin aspart als Bolusinsulin. Die Behandlung mit dem jeweiligen Basalinsulin erfolgte anhand eines festen Titrationsalgorithmus basierend auf drei aufeinanderfolgenden Nüchternplasmaglucosewerten. Die Dosis des Bolusinsulins zu Studienbeginn wurde anhand der Dosis der bestehenden Therapie mit Bolusinsulin zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bestimmt und sollte in den ersten 8 Wochen der Studie stabil gehalten werden. Aufgrund von Sicherheitsgründen waren Dosisanpassungen innerhalb dieses Zeitraums jedoch erlaubt. Nach den ersten 8 Wochen konnten Anpassungen einmal wöchentlich abhängig vom selbst-gemessenen Plasmaglukosewert nach einem fixem Titrationsalgorithmus mithilfe der Prüfärztein bzw. des Prüfarztes oder, wenn möglich und nach Einschätzung der Prüfärztein bzw. des Prüfarztes, auch basierend auf einer Kohlenhydratzählung erfolgen. Der in der Studie verwendete Titrationsalgorithmus von Insulin icodec sowie Insulin degludec, und die Vorgabe der festen Dosierung von</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lilly möchte darauf hinweisen, dass die in der Studie ONWARDS 6 angewendeten Titrationsalgorithmen und die stabile Dosierung des Bolusinsulins in den ersten 8 Wochen der Studie in der Tat von den in der Praxis üblichen patientenindividuellen Anpassungen abweichen, jedoch dennoch eine valide Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin icodec darstellen.</p> <p>Festgelegte Titrationsalgorithmen schaffen eine standardisierte und kontrollierte Vergleichsbasis, die es ermöglicht, die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulinen objektiv zu bewerten. Darüber hinaus ermöglicht die stabile Dosierung des Bolusinsulins in den ersten 8 Wochen der Studie die Gewährleistung einer initialen Stabilisierung der Blutzuckerkontrolle.</p> <p>In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential der ersten 8 Wochen bei der Studiendauer von 52 Wochen sehr gering, da der primäre Endpunkt, die Veränderung des HbA1c-Werts, den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel der letzten 8 bis 12 Wochen widerspiegelt (3). Darüber hinaus waren die unerwünschten Ereignisse (UE) über den gesamten</p>	<p>Insulin aspart in den ersten 8 Wochen entsprach dabei nicht den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation.</p> <p>In beiden Studienarmen sollten die Dosierungen von Basal- und Bolusinsulin anhand eines Zielwertkorridors für den Nüchternblutzucker (80 bis 130 mg/dl) titriert werden. Abweichungen vom Titrationsalgorithmus waren dabei nur aufgrund von Sicherheitsbedenken erlaubt und mussten durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt dokumentiert und begründet werden. Die Blutzuckerwerte wurden durch die Patientinnen und Patienten selbst gemessen und darauf basierend Anpassungen der Insulindosis gemäß beschriebenen Titrationsalgorithmus vorgenommen und ggf. Hypoglykämien erfasst. Zusätzlich wurden die Blutzuckerwerte mittels CGM¹⁶ System überwacht (Dexcom G6) erhoben. Gemäß Studienplanung sollte bei hypoglykämischen Episoden, die durch das CGM erfasst wurden, eine Selbstmessung durchgeführt werden. Sofern bei der Selbstmessung ein Plasmaglukose (PG)-Wert außerhalb des Zielbereichs (< 70 mg/dl) bestätigt wurde, sollte die Hypoglykämie als Ereignis im elektronischen Tagebuch erfasst werden, und Kohlenhydrate verabreicht und</p>

¹⁶ CGM: Continuous Glucose Monitoring (kontinuierliche Glukosemessung)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studienverlauf gleichmäßig verteilt, was ebenfalls eine Verzerrung durch die ersten 8 Wochen unwahrscheinlich macht (3).</p> <p>Lilly möchte betonen, dass die Ergebnisse der Studie ONWARDS 6 trotz Limitationen bezüglich patientenindividueller Dosisanpassungen dennoch relevante und wertvolle Erkenntnisse liefern, die auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können. Die in der Studie beobachteten Effekte und Sicherheitsprofile von Insulin icodec sind auch unter Berücksichtigung der in der Praxis üblichen patientenindividuellen Anpassungen von Bedeutung und sollten nicht als weniger relevant angesehen werden.</p>	<p>Dosisanpassungen der blutzuckersenkenden Therapie vorgenommen werden.</p> <p>Insgesamt wird die eingesetzte ICT als adäquate Umsetzung der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Hinsichtlich der fehlenden Möglichkeit der patientenindividuellen Dosisanpassungen durch den vorgegebenen Titrationsalgorithmus in der Studie ONWARDS 6, die nicht den aktuellen Empfehlungen entsprechen, verbleiben dennoch Unsicherheiten, ob die Ergebnisse der Studie uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.</p>
<p>Zusammenfassung</p> <p>Nach Auffassung des IQWiG sind die Ergebnisse der Studie ONWARDS 6 aufgrund der festgelegten Titrationsalgorithmen und der stabilen Dosierung des Bolusinsulins in den ersten 8 Wochen nicht uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Dies führt zu einer reduzierten Aussagekraft der Studienergebnisse, weshalb nur Anhaltspunkte für den Zusatznutzen abgeleitet werden können. Lilly möchte darauf hinweisen, dass festgelegte Titrationsalgorithmen im Studiensempling eine standardisierte und kontrollierte Vergleichsbasis schaffen, die es ermöglicht, die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulinen objektiv zu bewerten. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch den Titrationsalgorithmus in den ersten 8 Wochen ist nach Auffassung von Lilly ebenfalls auszuschließen. Aus diesen Gründen stellen aus Sicht von Lilly die Ergebnisse der Studie ONWARDS 6 trotz der benannten Limitationen relevante und wertvolle Erkenntnisse dar, die auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Insulin icodec legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der Studie ONWARDS 6 vor, in der die Gabe von Insulin icodec gegenüber Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Insulin aspart im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie, untersucht wurde.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Hinsichtlich der Kategorie Morbidität zeigen sich in den Endpunkten keine relevanten Unterschiede bzw. liegen keine Auswertungen zu einer geeigneten Operationalisierung vor.</p> <p>Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie ONWARDS 6 nicht erhoben.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) sowie den</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieabbrüchen aufgrund von UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail ergibt sich jedoch ein negativer Effekt für das spezifische UE schwerwiegende Hypoglykämien. Für die Endpunkt kategorie der Nebenwirkungen wird daher ein Nachteil von Insulin icodec gegenüber Insulin degludec festgestellt, da der negative Effekt im Endpunkt schwerwiegende Hypoglykämien, die potentiell tödlich verlaufen können, für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 von besonderer Relevanz ist.</p> <p>Aufgrund der fehlenden patientenindividuellen Dosisanpassungen in der Studie verbleiben insgesamt Unsicherheiten, ob die Ergebnisse der Studie uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.</p> <p>In der Gesamtschau der Studienergebnisse wird festgestellt, dass der Zusatznutzen von Insulin icodec gegenüber Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Insulin aspart im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie, nicht belegt ist.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Insulin icodex (Diabetes mellitus Typ 1); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-90>, aufgerufen am 16.12.2024.
2. Eli Lilly and Company (Lilly). In a first-of-its-kind fixed dose study, once weekly insulin efsitora alfa leads to A1C reduction similar to daily insulin. 05.09.2024. Verfügbar unter: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/first-its-kind-fixed-dose-study-once-weekly-insulin-efsitora#:~:text=INDIANAPOLIS%2C%20Sept.%205%2C%202024%20%2FPRNewswire%2F%20-%20Eli%20Lilly,dabetes%20using%20basal%20insulin%20for%20the%20first%20time>, aufgerufen am 16.12.2024.
3. Russell-Jones D, Babazono T, Cailleteau R, Engberg S, Irace C, Kjaersgaard MIS, et al. Once-weekly insulin icodex 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. *The Lancet*. 2023;402(10413):1636-47.

5.4 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	20. Dezember 2024
Stellungnahme zu	Insulin icodec (Diabetes mellitus Typ 1), Nr. 1892, A24-90, Version 1.0, Stand: 28.11.2024
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Der Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) ist eine Stoffwechselerkrankung mit dem Leitbefund einer Hyperglykämie. Diese beruht auf einem absoluten Insulinmangel infolge einer Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen des Pankreas durch Autoimmunprozesse. Therapeutisch sollte der Glukosestoffwechsel möglichst normalisiert und weitere Risikofaktoren für Komplikationen behandelt werden.</p> <p><u>Arzneimittel</u></p> <p>Insulin icodec ist seit Mai 2024 zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen. Wie alle Insulinanaloga senkt Insulin icodec den Blutzuckerspiegel, indem es die periphere Glukoseaufnahme verstärkt und die Glukoseproduktion in der Leber hemmt. Insulin icodec unterscheidet sich von anderen Basalinsulinen durch seine lange Halbwertszeit von 196 Stunden. Aufgrund der starken Affinität zu Albumin bildet sich nach subkutaner Injektion ein Depot an Albumin gebundenem Insulin im Blutplasma, aus dem die Insulinmoleküle nur sehr langsam freigesetzt werden. Zudem verlangsamt eine im Vergleich zum Humaninsulin veränderte Aminosäuresequenz den enzymatischen Abbau von Insulin icodec. Aufgrund der langen Halbwertszeit wird Insulin icodec einmal pro Woche subkutan als Basalinsulin injiziert. Bei Beginn der Therapie bzw. bei Dosisänderungen ist mit einem verzögerten Wirkeintritt zu rechnen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung S. I.14	<p><u>Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der Zusatznutzen von Insulin icodex wird bewertet bei Erwachsenen mit T1DM. Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Insulin icodex^a</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patientenpopulation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^b</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1</td><td>Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro)^c</td></tr> </tbody> </table> <p>a. Bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 muss Insulin icodex 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 (ZVT).</p> <p>c. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des Diabetes mellitus Typ 1, wenn noch die Option einer Optimierung der Insulintherapie besteht, entspricht nicht einer ZVT.</p> <p>Die durch den G-BA festgelegte ZVT umfasst sowohl Humaninsuline als auch kurz- und langwirksame Insulinanaloga. Es wurde nicht definiert, ob eine konventionelle oder intensivierte Insulintherapie durchgeführt werden soll und auf welche Weise das Glukosemonitoring zu erfolgen hat.</p> <p>Die konventionelle Insulintherapie ist charakterisiert durch eine verbindliche Vorgabe sowohl der Insulindosis als auch der Abfolge und Größe der Mahlzeiten (feste Kohlehydratportionen). In der Regel werden fixe Insulinmischungen zweimal täglich zum Frühstück</p>	Patientenpopulation	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	
Patientenpopulation	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					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und zum Abendessen verabreicht. Laut aktueller S3-Leitlinie (1) kommt die konventionelle Insulintherapie bei T1DM nur in begründeten Einzelfällen in Frage, z. B. bei kognitiven Einschränkungen. Behandlungsstandard bei T1DM ist die intensivierte Insulintherapie entweder als Basis-Bolus-Therapie oder mittels Insulinpumpe.</p> <p>Laut S3-Leitlinie soll die intensivierte Insulintherapie primär mittels Basis-Bolus-Therapie durchgeführt werden. Zur Blutzuckerkontrolle soll dabei ein kontinuierliches Glukosemonitoring (CGM) angeboten werden. CGM-Systeme verfügen über Alarm-Funktionen bei Erreichen von hypo- und hyperglykämischen Schwellenwerten und ermöglichen u. a. eine Auswertung der Time-in-Range. In randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) war CGM vorteilhafter als die Plasmaglukoseselbstmessung hinsichtlich des Risikos von Hypoglykämien und des Erreichens von HbA_{1c}-Zielwerten. Wenn trotz intensivierter Insulintherapie mit CGM die individuellen Therapieziele nicht erreicht werden oder häufig Hypoglykämien auftreten, soll laut S3-Leitlinie der Einsatz einer Insulinpumpe mit AID-Algorithmus (Automated Insulin Delivery) empfohlen werden. Der AID-Algorithmus passt die Basalrate automatisch an die gemessenen Glukosewerte an und reduzierte in RCTs das Risiko für Hypoglykämien stärker als eine Basis-Bolus-Therapie mit CGM.</p> <p>Zusammenfassend besteht laut aktueller S3-Leitlinie die Standardtherapie bei T1DM in einer Basis-Bolus-Insulintherapie mit CGM. Bei unzureichender Glukosekontrolle und/oder häufigen Hypoglykämien soll ein Wechsel auf eine Insulinpumpe mit AID-Algorithmus erfolgen.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Die zur Nutzenbewertung vorgelegte RCT ONWARDS 6 verglich unverblindet Insulin icodex mit Insulin degludec im Rahmen einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) bei männlichen und weiblichen Patienten mit T1DM (n = 582). Die Teilnehmer mussten mindestens ein Jahr vor Studienbeginn eine ICT erhalten haben. Patienten mit bekannter Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung oder mit wiederkehrenden schweren Hypoglykämien wurden ausgeschlossen. Die randomisierte Behandlungsphase betrug 52 Wochen (26 Wochen Hauptphase, 26 Wochen Extensionsphase). Patienten im Interventionsarm erhielten einmalig eine Aufsättigungsdosierung von Insulin icodex. Im Studienverlauf erfolgte die Titration von Insulin icodex bzw. Insulin degludec entsprechend einem festgelegten Schema mit einem Nüchtern-Plasmaglukoseziel von 80–130 mg/dl (siehe IQWiG-Dossierbewertung, Tabelle 7). Als Bolusinsulin wurde bei allen Patienten Insulin aspart eingesetzt. Die Startdosis von Insulin aspart richtete sich nach der zuvor verwendeten Bolusinsulin-Dosis. In den ersten acht Wochen der Studie sollte die Bolusinsulin-Dosis stabil gehalten werden. Anschließend wurde die Bolusinsulin-Dosis einmal wöchentlich titriert (Plasmaglukose-Zielwert Vor-Mahlzeit oder Bedtime: 80–130 mg/dl). Primärer Endpunkt der Studie war die Nicht-Unterlegenheit von Insulin icodex bezüglich der HbA_{1c}-Senkung bis Woche 26.</p> <p>Patientencharakteristika</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Patientencharakteristika sind zwischen den Armen weitgehend ausgeglichen. Es wurden etwas mehr Männer als Frauen eingeschlossen (58 % männliche Patienten). Die untersuchten Patienten waren im Mittel 44 Jahre alt. Die mittlere Diabetesdauer lag bei etwa 20 Jahren und der mittlere HbA_{1c}-Wert bei 7,6 %. Die meisten Patienten erhielten zu Studienbeginn einmal täglich Basalinsulin und dreimal täglich Bolusinsulin (80 %). Bei etwa 40 % der Patienten wurde dabei als Basalinsulin Insulin degludec eingesetzt. Es liegen keine Informationen zur Vortherapie mit Bolusinsulin vor. Der Großteil der Studienteilnehmer kam aus Europa und Amerika (80 %). Der Anteil deutscher Patienten betrug 8 % (Modul4C Anhang 4G S. 86).</p>	
	<p><u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u></p> <p>Die Studiendauer von 52 Wochen ist ausreichend zur Beurteilung der HbA_{1c}-Senkung und des Hypoglykämierisikos, nicht aber zur Beurteilung klinischer Endpunkte. Um die Beeinflussung kardiovaskulärer und mikrovaskulärer Ereignisse zu bewerten, wären längere Studien über mindestens vier bis fünf Jahre erforderlich. Dies gilt auch für die Erfassung spät auftretender unerwünschter Wirkungen wie etwa Neoplasien.</p> <p>Aus Sicht des IQWiG ist die Aussagesicherheit der Studie ONWARDS 6 dadurch eingeschränkt, dass das Studiendesign weder für das Basal- noch für das Bolusinsulin ein patientenindividuelles Titrationsschema vorsah. Zudem sollte in den ersten acht Wochen eine Anpassung des Bolusinsulins nur bei Sicherheitsbedenken erfolgen. Auch im weiteren Studienverlauf war keine flexible,</p>	<p>Die randomisierte, offene, multizentrische Studie ONWARDS 6 untersuchte die Gabe von Insulin icodex gegenüber Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Insulin aspart bei 582 Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1. Die Behandlungsphase betrug insgesamt 52 Wochen. In die Studie wurden Erwachsene eingeschlossen, die mindestens ein Jahr vor Studieneinschluss die Diagnose Diabetes mellitus Typ 1 und zudem bereits seit einem Jahr eine Therapie mit mehrfachen, täglichen Insulininjektionen (Regime mit Basal- und Bolusinsulinanaloga) erhalten haben. Insulinnaive Personen wurden nicht untersucht. Der HbA_{1c}-Wert sollte weniger als 10 % aufweisen. Die Patientinnen und Patienten wurden zu Studienbeginn 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. Gemäß Studienplanung sollten alle Studienteilnehmenden nach</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>selbstständige Titration des Bolusinsulins vorgesehen, sondern lediglich eine einmal wöchentliche Dosisanpassung mit Hilfestellung des Studienarztes.</p> <p>Laut S3-Leitlinie soll allen Patienten mit T1DM ein Monitoring mittels CGM angeboten werden. In der Studie ONWARDS 6 wurden Glukosewerte über das CGM-System erhoben, diese wurden jedoch nicht für die Titration des Basal- oder Bolusinsulins herangezogen. Bei per CGM registrierten Glukosewerten von < 70 mg/dl wurde allerdings ein Alarmsignal abgegeben und der Patient sollte eine Selbstmessung durchführen. Bestätigte sich die Hypoglykämie in der Selbstmessung, wurden Kohlenhydrate verabreicht und das Ereignis im elektronischen Tagebuch erfasst. Es ist unklar, ob in dieser Situation regelmäßig von dem vorgegebenen Titrationsschema abgewichen wurde und eine kurzfristige Dosisanpassung des Bolusinsulins erfolgte.</p> <p>Zusammenfassend ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse eingeschränkt durch das starre Titrationsschema und die unzureichende Nutzung der CGM-Daten zum Glukosemonitoring.</p>	<p>einer 26-wöchigen Hauptphase in eine 26-wöchige Extensionsphase übergehen. Die Studie wurde im Zeitraum April 2021 bis Dezember 2022 durchgeführt.</p> <p><i>Medikamentöse Therapie und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>In der Studie ONWARDS 6 erhielten die Studienteilnehmenden zu Studienbeginn eine intensivierte Insulintherapie (ICT) entweder mit dem einmal wöchentlich zu verabreichenden Insulin icodec oder dem einmal täglich zu verabreichenden Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Insulin aspart als Bolusinsulin. Die Behandlung mit dem jeweiligen Basalinsulin erfolgte anhand eines festen Titrationsalgorithmus basierend auf drei aufeinanderfolgenden Nüchternplasmaglukosewerten. Die Dosis des Bolusinsulins zu Studienbeginn wurde anhand der Dosis der bestehenden Therapie mit Bolusinsulin zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bestimmt und sollte in den ersten 8 Wochen der Studie stabil gehalten werden. Aufgrund von Sicherheitsgründen waren Dosisanpassungen innerhalb dieses Zeitraums jedoch erlaubt. Nach den ersten 8 Wochen konnten Anpassungen einmal wöchentlich abhängig vom selbstgemessenen Plasmaglukosewert nach einem fixem Titrationsalgorithmus mithilfe der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes oder, wenn möglich und nach Einschätzung der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes, auch basierend auf einer Kohlenhydratzählung erfolgen. Der in der Studie verwendete Titrationsalgorithmus von Insulin icodec sowie Insulin degludec, und die Vorgabe der festen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkDÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Dosierung von Insulin aspart in den ersten 8 Wochen entsprach dabei nicht den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation.</p> <p>In beiden Studienarmen sollten die Dosierungen von Basal- und Bolusinsulin anhand eines Zielwertkorridors für den Nüchternblutzucker (80 bis 130 mg/dl) titriert werden. Abweichungen vom Titrationsalgorithmus waren dabei nur aufgrund von Sicherheitsbedenken erlaubt und mussten durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt dokumentiert und begründet werden. Die Blutzuckerwerte wurden durch die Patientinnen und Patienten selbst gemessen und darauf basierend Anpassungen der Insulindosis gemäß beschriebenen Titrationsalgorithmus vorgenommen und ggf. Hypoglykämien erfasst. Zusätzlich wurden die Blutzuckerwerte mittels CGM¹⁷ System überwacht (Dexcom G6) erhoben. Gemäß Studienplanung sollte bei hypoglykämischen Episoden, die durch das CGM erfasst wurden, eine Selbstmessung durchgeführt werden. Sofern bei der Selbstmessung ein Plasmaglukose (PG)-Wert außerhalb des Zielbereichs (< 70 mg/dl)</p>

¹⁷ CGM: Continuous Glucose Monitoring (kontinuierliche Glukosemessung)

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkDÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>bestätigt wurde, sollte die Hypoglykämie als Ereignis im elektronischen Tagebuch erfasst werden, und Kohlenhydrate verabreicht und Dosisanpassungen der blutzuckersenkenden Therapie vorgenommen werden.</p> <p>Insgesamt wird die eingesetzte ICT als adäquate Umsetzung der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Hinsichtlich der fehlenden Möglichkeit der patientenindividuellen Dosisanpassungen durch den vorgegebenen Titrationsalgorithmus in der Studie ONWARDS 6, die nicht den aktuellen Empfehlungen entsprechen, verbleiben dennoch Unsicherheiten, ob die Ergebnisse der Studie uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.</p>
	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Insulin icodex senkte bis Woche 52 den HbA_{1c}-Wert geringfügig schwächer als Insulin degludec. Der Behandlungsunterschied von 0,2 Prozentpunkten war statistisch signifikant (siehe Tabelle 2). Auf Basis der von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) verwendeten Schwelle von 0,3 Prozentpunkten ist die Nichtunterlegenheit nicht nachgewiesen. Aus klinischer Sicht erscheint der Unterschied zwischen Insulin icodex und Insulin degludec jedoch nicht relevant. Zudem liegt – wie auch das IQWiG erläutert – die untere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls nahe am Nulleffekt.</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>In der Studie ONWARDS 6 trat ein Todesfall im Interventions-Arm auf. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Studie ONWARDS 6 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><u>HbA_{1c}-Wert</u></p> <p>Anhand des HbA_{1c}-Werts wird der Anteil des glykierten Hämoglobins im Patientenblut bestimmt. Der HbA_{1c}-Wert wird</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p>Unter Insulin icodex war die mittlere Gewichtszunahme bis Woche 52 etwa 400 g höher als unter Insulin degludec (Gewichtszunahme von 1,3 kg vs. 1,7 kg). Der Unterschied war nicht signifikant.</p> <p>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse waren sehr selten (insgesamt sieben Ereignisse). Valide Schlussfolgerungen lassen sich dazu nicht ableiten.</p> <p>Tabelle 2: Beeinflussung des HbA_{1c}-Wertes in der Studie ONWARDS 6</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>HbA_{1c} (%), MW</th> <th>Insulin icodex</th> <th>Insulin degludec</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>7,59</td> <td>7,63</td> </tr> <tr> <td>Woche 52</td> <td>7,21</td> <td>7,06</td> </tr> <tr> <td>absolute Veränderung</td> <td>-0,37</td> <td>-0,54</td> </tr> <tr> <td>Behandlungsunterschied (95 % CI) p-Wert</td> <td>0,17 (0,02–0,31) p = 0,021</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>CI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert</p> <p>Sicherheit</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt ausschließlich die Post-hoc-Auswertungen zu nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien (Plasmaglukose-Wert < 54 mg/dl), zu schweren Hypoglykämien sowie die Auswertungen zu schwerwiegenden Hypoglykämien, die über den Preferred Term Hypoglykämie gemäß MedDRA erfasst wurden. Schwere Hypoglykämien wurden im Rahmen der Nutzenbewertung definiert als Hypoglykämien, welche die Hilfestellung medizinischen Fachpersonals zur Behandlung mit Glukagon oder Glukose i. v. erforderten, lebensbedrohlich waren, zu einem Krankenhausaufenthalt führten oder durch schwere</p> <p>als ausreichend valides Surrogat für mikrovaskuläre Folgeerkrankungen im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 1 angesehen.</p> <p>Für die Veränderung des HbA_{1c}-Werts im Vergleich zu Baseline ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Insulin icodex gegenüber Insulin degludec (jeweils in Kombination mit Insulin aspart). Dieser Effekt wird jedoch nicht als relevant eingeschätzt, da das 95 %-Konfidenzintervall des Effekts mit der unteren Grenze von 0,02 % nahe am Nulleffekt liegt.</p> <p>Für die Beurteilung der Nichtunterlegenheit von Insulin icodex gegenüber Insulin degludec wurde seitens der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) eine Schwelle von 0,3 Prozentpunkten für den HbA_{1c}-Wert herangezogen. Die Nichtunterlegenheit konnte zu Woche 26 für Insulin icodex nachgewiesen werden; zu Woche 52 wurde diese nicht nachgewiesen.</p> <p><i>Akutes Koronarsyndrom, zerebrovaskuläre Ereignisse, Herzversagen</i></p> <p>Für die Endpunkte akutes Koronarsyndrom, zerebrovaskuläre Ereignisse und Herzversagen zeigt sich in der Studie ONWARDS 6 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>	HbA _{1c} (%), MW	Insulin icodex	Insulin degludec	Baseline	7,59	7,63	Woche 52	7,21	7,06	absolute Veränderung	-0,37	-0,54	Behandlungsunterschied (95 % CI) p-Wert	0,17 (0,02–0,31) p = 0,021		
HbA _{1c} (%), MW	Insulin icodex	Insulin degludec															
Baseline	7,59	7,63															
Woche 52	7,21	7,06															
absolute Veränderung	-0,37	-0,54															
Behandlungsunterschied (95 % CI) p-Wert	0,17 (0,02–0,31) p = 0,021																

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>neuroglykopenische Symptome gekennzeichnet waren. In Modul 4 C liegen jeweils nur Auswertungen zur Anzahl der Patienten mit Ereignis vor, nicht zu den Ereignisraten.</p> <p>Auffallend ist – auch nach Einschätzung des IQWiG – dass der Großteil der Patienten im Studienverlauf Hypoglykämien mit Plasmaglukosewerten $< 54 \text{ mg/dl}$ registrierte (90 % bzw. 86 %), aber laut den vorliegenden Auswertungen nur ein Bruchteil davon Symptome entwickelte (1 % bzw. 2 %). Es erscheint plausibel, dass aufgrund des CGM-getriggerten Alarms die Studienteilnehmer rechtzeitig Kohlenhydrate zuführten, bevor sie symptomatisch wurden. Bei reiner Blutzuckerselbstmessung wäre der Anteil symptomatischer Hypoglykämien vermutlich deutlich größer gewesen.</p> <p>Nach Einschätzung der AkdÄ sollten in die Nutzenbewertung auch die Ereignisraten einbezogen werden. Aus klinischer Sicht ist nicht nur relevant, wie viele Patienten mindestens eine Hypoglykämie erlitten, sondern auch, wie hoch das Risiko für rezidivierende Hypoglykämien ist. In der Primärpublikation der Studie ONWARDS 6 (2) wurden Angaben zu den Ereignisraten publiziert. Die Interpretation der Datenlage ist jedoch dadurch kompliziert, dass sich die Auswertungen in Modul 4 C auf die randomisierte Behandlungsphase bis Woche 52 beziehen, in der Primärpublikation dagegen die Ereignisrate bis Woche 57 angegeben wird, die auch die nicht randomisierte Nachbeobachtungsphase umfasst. Zudem waren in der Studie ONWARDS 6 „schwere“ Hypoglykämien weiter definiert als in Modul 4 C („schwere kognitive Einschränkungen mit der Notwendigkeit von Hilfe durch eine andere Person“).</p>	<p><i>Diabetische Retinopathien, Nierenerkrankung im Endstadium</i></p> <p>Für die Endpunkte diabetische Retinopathien sowie Nierenerkrankung im Endstadium liegen jeweils keine Auswertungen zu einer geeigneten Operationalisierung vor.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>In der Studie ONWARDS 6 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UE)</i></p> <p>Bei den Endpunkten SUE und Abbruch wegen UE ergeben sich in der Studie ONWARDS 6 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><u>Hypoglykämien</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer verschiedene Auswertungen zu Hypoglykämien vor, die zum Teil <i>post hoc</i> für das Dossier durchgeführt wurden:</p> <p>Für die Endpunkte <i>nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien</i> ($PG < 54 \text{ mg/dl}$ bzw. $PG < 70 \text{ mg/dl}$) legte der pharmazeutische Unternehmer <i>post hoc</i> Auswertungen im Dossier bzw. in der Stellungnahme vor. Nach Angabe des</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tabelle 3 fasst die vorliegenden Auswertungen zusammen. Es fällt auf, dass in den beiden Studienarmen annährend gleich viele Patienten mindestens eine Hypoglykämie (Plasmaglukose < 54 mg/dl) erlitten, die Ereigniszahl unter Insulin icodec aber fast doppelt so hoch war wie unter Insulin degludec. Unter Einbezug der Nachbeobachtungsphase betrug die Rate an Hypoglykämien 17 vs. 9/patient-years of exposure (PYE). Wird nur die randomisierte Behandlungsphase bis Woche 26 berücksichtigt, liegt die Rate sogar noch höher (20 vs. 10 Hypoglykämien/PYE) (2), entsprechend zehn zusätzlichen Hypoglykämien unter Insulin icodec pro Behandlungsjahr.</p> <p>Schwere Hypoglykämien waren unter Insulin icodec numerisch deutlich häufiger als unter Insulin degludec (56 vs. 25 Fälle). Ein signifikanter Behandlungsunterschied bestand bei schwerwiegenden Hypoglykämien, die potenziell tödlich verlaufen. Die absolute Risikoerhöhung betrug 2,5 %. Die AkdÄ teilt hier nicht die Einschätzung des IQWiG, dass das Ausmaß dieses negativen Effektes gering ist. Eine Number needed to harm (NNH) von 40</p>	<p>pharmazeutischen Unternehmers wurden die Symptome während der Studie jedoch möglicherweise nicht vollständig von allen Studienteilnehmenden bzw. Prüfärztinnen und Prüfärzten erfasst, obwohl dies gemäß CRF¹⁸ vorgesehen war. Da für die Nutzenbewertung allerdings ausschließlich symptomatische Hypoglykämien herangezogen werden, und vorliegend aber keine systematische Erfassung der Symptomatik erfolgte, liegen damit insgesamt keine geeigneten Daten für nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien vor.</p> <p>Für den Endpunkt <i>schwere Hypoglykämien</i> liegen <i>post hoc</i> Analysen vor. Schwere Hypoglykämien waren dabei wie folgt operationalisiert: 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.</p> <p>In der Studie ONWARDS 6 zeigen sich für den Endpunkt schwere</p>

¹⁸ CRF: case report form

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
	<p>erscheint bei einem schwerwiegenden Ereignis klinisch äußerst relevant.</p> <p>Tabelle 3: Hypoglykämien in der Studie ONWARDS 6</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>PG < 54 mg/dl</th> <th>Insulin icodec</th> <th>Insulin degludec</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten mit Ereignis** (%)</td> <td>90</td> <td>86</td> </tr> <tr> <td>Anzahl Ereignisse/PYE** (2)</td> <td>5047 17</td> <td>2811 9</td> </tr> <tr> <td>ERR (95 % p-Wert)</td> <td>1,79 (1,48–2,18) p < 0,001</td> <td></td> </tr> <tr> <th>nicht schwere symptomatische Hypoglykämie mit BZ < 54 mg/dl</th> <th>Insulin icodec</th> <th>Insulin degludec</th> </tr> <tr> <td>Patienten mit Ereignis* (%)</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>RR (95 % p-Wert)</td> <td>0,60 (0,15–2,50) p = 0,5328</td> <td></td> </tr> <tr> <th>schwere Hypoglykämie</th> <th>Insulin icodec</th> <th>Insulin degludec</th> </tr> <tr> <td>Patienten mit Ereignis* (%)</td> <td>3,8</td> <td>2,1</td> </tr> </tbody> </table>	PG < 54 mg/dl	Insulin icodec	Insulin degludec	Patienten mit Ereignis** (%)	90	86	Anzahl Ereignisse/PYE** (2)	5047 17	2811 9	ERR (95 % p-Wert)	1,79 (1,48–2,18) p < 0,001		nicht schwere symptomatische Hypoglykämie mit BZ < 54 mg/dl	Insulin icodec	Insulin degludec	Patienten mit Ereignis* (%)	1	2	RR (95 % p-Wert)	0,60 (0,15–2,50) p = 0,5328		schwere Hypoglykämie	Insulin icodec	Insulin degludec	Patienten mit Ereignis* (%)	3,8	2,1	<p>Hypoglykämien keine statistischen signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Hinsichtlich des Endpunktes <i>schwerwiegende Hypoglykämien</i> (<i>PT¹⁹ Hypoglykämie</i>) zeigt sich in der Studie ONWARDS 6 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Insulin icodec gegenüber Insulin degludec (jeweils in Kombination mit Insulin aspart).</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier außerdem eine <i>post hoc</i> Auswertung zu Hypoglykämien vor, die eine Sammlung von PTs auf Basis von SUEs beinhaltet. Diese Auswertung wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da durch die <i>post hoc</i> Auswahl der PTs nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Zusammenstellung ergebnisgesteuert erfolgte.</p>
PG < 54 mg/dl	Insulin icodec	Insulin degludec																											
Patienten mit Ereignis** (%)	90	86																											
Anzahl Ereignisse/PYE** (2)	5047 17	2811 9																											
ERR (95 % p-Wert)	1,79 (1,48–2,18) p < 0,001																												
nicht schwere symptomatische Hypoglykämie mit BZ < 54 mg/dl	Insulin icodec	Insulin degludec																											
Patienten mit Ereignis* (%)	1	2																											
RR (95 % p-Wert)	0,60 (0,15–2,50) p = 0,5328																												
schwere Hypoglykämie	Insulin icodec	Insulin degludec																											
Patienten mit Ereignis* (%)	3,8	2,1																											

¹⁹ PT: Preferred Term nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<table border="1"> <tr> <td>RR (95% p-Wert)</td><td>%</td><td>CI)</td><td>1,85 (0,69–4,93) p = 0,2472</td></tr> <tr> <td>Anzahl Ereignisse/PYE**</td><td>Ereignisse**</td><td>56 0,19</td><td>25 0,08</td></tr> <tr> <td>ERR (95% p-Wert)</td><td>%</td><td>CI)</td><td>1,88 (0,48–7,36) p = 0,37</td></tr> <tr> <td colspan="2">schwerwiegende Hypoglykämie</td><td>Insulin icodex</td><td>Insulin degludec</td></tr> <tr> <td colspan="2">Patienten mit Ereignis* (%)</td><td>2,8</td><td>0,3</td></tr> <tr> <td>RR (95% p-Wert)</td><td>%</td><td>CI)</td><td>8,06 (1,01–64,00) p = 0,0183</td></tr> </table> <p>*bis Woche 52 entsprechend der für die Nutzenbewertung zugrunde gelegten Definition; **bis Woche 57 entsprechend der im Studienprotokoll von ONWARDS 6 zugrunde gelegten Definition; CI: Konfidenzintervall; ERR: estimated rate ratio; PG: Plasmaglukose; PYE: patient-years of exposure; RR: relatives Risiko</p>	RR (95% p-Wert)	%	CI)	1,85 (0,69–4,93) p = 0,2472	Anzahl Ereignisse/PYE**	Ereignisse**	56 0,19	25 0,08	ERR (95% p-Wert)	%	CI)	1,88 (0,48–7,36) p = 0,37	schwerwiegende Hypoglykämie		Insulin icodex	Insulin degludec	Patienten mit Ereignis* (%)		2,8	0,3	RR (95% p-Wert)	%	CI)	8,06 (1,01–64,00) p = 0,0183	<p><i>Diabetische Ketoacidosen</i></p> <p>Für den Endpunkt diabetische Ketoacidosen zeigt sich in der Studie ONWARDS 6 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>
RR (95% p-Wert)	%	CI)	1,85 (0,69–4,93) p = 0,2472																							
Anzahl Ereignisse/PYE**	Ereignisse**	56 0,19	25 0,08																							
ERR (95% p-Wert)	%	CI)	1,88 (0,48–7,36) p = 0,37																							
schwerwiegende Hypoglykämie		Insulin icodex	Insulin degludec																							
Patienten mit Ereignis* (%)		2,8	0,3																							
RR (95% p-Wert)	%	CI)	8,06 (1,01–64,00) p = 0,0183																							
	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Das IQWiG sieht einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Insulin icodex aufgrund signifikant gehäufter schwerwiegender Hypoglykämien. Diesem negativen Effekt stehen laut IQWiG keine positiven Effekte gegenüber. Nach Einschätzung des IQWiG ist die absolute Häufigkeit schwerwiegender Hypoglykämien gering und rechtfertigt insgesamt nicht die Ableitung eines geringeren Nutzens von Insulin icodex.</p> <p>Auch aus Sicht der AkdÄ gibt es keinen Anhaltspunkt für positive Effekte von Insulin icodex im Vergleich zu anderen Basalinsulinen. Bei einer Basis-Bolus-Therapie wird die Gesamtinjektionszahl durch Insulin icodex nur unwesentlich verändert im Vergleich zu</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Insulin icodex legt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der Studie ONWARDS 6 vor, in der die Gabe von Insulin icodex gegenüber Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Insulin aspart im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie, untersucht wurde.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>																								

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>langwirksamen Insulinen, die einmal täglich injiziert werden. In der Studie ONWARDS 6 war die Rate an Therapieabbrüchen unter Insulin icodex doppelt so häufig wie unter Insulin degludec (10 % vs. 5 %). Dies spricht gegen die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgebrachte „Verbesserung der Therapieadhärenz und -persistenz der Insulinbehandlung“ unter Insulin icodex (Modul 4 C, S. 20).</p> <p>Schwerwiegende Hypoglykämien traten bei 2,8 % der Patienten unter Insulin icodex auf, aber nur bei 0,3 % der Patienten unter Insulin degludec. Klinisch ist eine NNH für schwerwiegende Hypoglykämien von 40 als äußerst relevant zu werten. Aktuell fehlen Ereignisraten für nicht schwere symptomatische Hypoglykämien und für schwerwiegende Hypoglykämien. Nach Einschätzung der AkdÄ sollten diese Ereigniszahlen in die Nutzenbewertung einfließen. Auf Basis der aktuell vorliegenden Studiendaten sieht die AkdÄ bei fehlenden positiven Effekten und gehäuften schwerwiegenden Hypoglykämien einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Insulin icodex bei Patienten mit T1DM.</p>	<p>Hinsichtlich der Kategorie Morbidität zeigen sich in den Endpunkten keine relevanten Unterschiede bzw. liegen keine Auswertungen zu einer geeigneten Operationalisierung vor.</p> <p>Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie ONWARDS 6 nicht erhoben.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigen sich in den Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) sowie den Therapieabbrüchen aufgrund von UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail ergibt sich jedoch ein negativer Effekt für das spezifische UE schwerwiegende Hypoglykämien. Für die Endpunkt категорie der Nebenwirkungen wird daher ein Nachteil von Insulin icodex gegenüber Insulin degludec festgestellt, da der negative Effekt im Endpunkt schwerwiegende Hypoglykämien, die potentiell tödlich verlaufen können, für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 von besonderer Relevanz ist.</p> <p>Aufgrund der fehlenden patientenindividuellen Dosisanpassungen in der Studie verbleiben insgesamt Unsicherheiten, ob die Ergebnisse der Studie uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.</p> <p>In der Gesamtschau der Studienergebnisse wird festgestellt, dass der Zusatznutzen von Insulin icodex gegenüber Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Insulin aspart im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie, nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Die AkdÄ sieht einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Insulin icodec gegenüber Insulin degludec bei Erwachsenen mit T1DM.</p>	<p>In der Gesamtschau der Studienergebnisse wird festgestellt, dass der Zusatznutzen von Insulin icodec gegenüber Insulin degludec, jeweils in Kombination mit Insulin aspart im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie, nicht belegt ist.</p>

Literatur

1. Deutsche Diabetes Gesellschaft. S3-Leitlinie: Therapie des Typ-1-Diabetes; Langfassung; Version 5.1; AWMF-Registernummer: 057-013; 2023. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-013I_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2023-09_1.pdf.
2. Russell-Jones D, Babazono T, Cailleteau R, Engberg S, Irace C, Kjaersgaard MIS 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):1636–47. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02179-7.

5.5 Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	20. Dezember 2024
Stellungnahme zu	Insulin icodec / Awiqli®
Stellungnahme von	<i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als Hersteller und Vertreiber verschiedener Wirkstoffe, wie z.B. Insulin glargin (Toujeo [®] , Lantus [®]) im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus möchte die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Insulin icodex (Awiqli [®]) im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 1 Stellung nehmen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
S. 78	<p>Falsche Berücksichtigung des Herstellerrabatts bei der Berechnung der Kosten</p> <p>Anmerkung: Auf S. 78 der Dossierbewertung A24-90 von Insulin icodec (Awiqli®) im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 1 ist Folgendes zu entnehmen: "Die vom pU dargestellten Kosten für Humaninsulin sind überschätzt, da er keinen Herstellerrabatt veranschlagt, der auf Basis des Festbetrags berechnet wurde."</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Diese Anmerkung widerspricht den Tatsachen, da aufgrund von Marktveränderungen für kein Humaninsulin-Produkt, für das der Festbetrag greift, ein Herstellerrabatt anfällt. Die Anmerkung ist daher zu streichen.</p>	<p>Für Humaninsulin ergeben sich folgende Kosten:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Packungsgröße</th> <th>Kosten (Apothekenabgapreis)</th> <th>Rabatt § 130 SGB V</th> <th>Rabatt § 130a SGB V</th> <th>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Humaninsulin (NPH-Insulin)⁸ 100 I.E./ml</td> <td>3 000 I.E.</td> <td>89,98 €</td> <td>1,77 €</td> <td>6,22 €</td> <td>81,99 €</td> </tr> <tr> <td>Humaninsulin (Bolusinsulin)⁸ 100 I.E./ml</td> <td>3 000 I.E.</td> <td>89,98 €</td> <td>1,77 €</td> <td>6,22 €</td> <td>81,99 €</td> </tr> </tbody> </table>						Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgapreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Humaninsulin (NPH-Insulin) ⁸ 100 I.E./ml	3 000 I.E.	89,98 €	1,77 €	6,22 €	81,99 €	Humaninsulin (Bolusinsulin) ⁸ 100 I.E./ml	3 000 I.E.	89,98 €	1,77 €	6,22 €	81,99 €
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgapreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte																				
Humaninsulin (NPH-Insulin) ⁸ 100 I.E./ml	3 000 I.E.	89,98 €	1,77 €	6,22 €	81,99 €																				
Humaninsulin (Bolusinsulin) ⁸ 100 I.E./ml	3 000 I.E.	89,98 €	1,77 €	6,22 €	81,99 €																				

5.6 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	20.12.2024
Stellungnahme zu	Insulin icodec (Awiqli)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Dezember 2024 eine Nutzenbewertung zu Insulin icodex (Awiqli) von Novo Nordisk Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Insulin icodex ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) fest. Das IQWIG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da sich keine positiven Effekte aus der für die Nutzenbewertung herangezogenen randomisierten, kontrollierten Studie ergeben. Dies entspricht der Einschätzung des Herstellers.</p>	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur</p>	Der Einwand hat keine Auswirkung auf die konkrete Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.7 Nachgereichte Informationen: Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	08.01.2025
Datennachreichung zu	Insulin icodec / Awiqli® (A24-90 / Verfahrensnummer D-1085)
Datennachreichung von	Novo Nordisk Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>Datennachreicherung zu nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien (Plasmaglucose [PG] < 70 mg/dl) bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM); D-1085</p> <p>Wie im Rahmen der mündlichen Anhörung vom 06.01.2025 gefordert, werden in Tabelle 1 die Ergebnisse der Auswertung der nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien bei einem durch ein Blutzuckermess-Gerät bestätigten Plasmaglucose-Schwellenwert von 70 mg/dl in der Population der Patienten mit T1DM aus der Studie ONWARDS 6 nachgereicht.</p> <p>Tabelle 3: Ergebnisse zu nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien (PG < 70 mg/dl)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="7">Nicht schwere symptomatische Hypoglykämien (PG < 70 mg/dl)</th> </tr> <tr> <th>Studienarm</th> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>RR [95 %-KI]</th> <th>OR [95 %-KI]</th> <th>RD [95 %-KI]</th> <th>p-Wert¹</th> </tr> </thead> </table>	Nicht schwere symptomatische Hypoglykämien (PG < 70 mg/dl)							Studienarm	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ¹	<p>Für die Endpunkte <i>nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl bzw. PG < 70 mg/dl)</i> legte der pharmazeutische Unternehmer post hoc Auswertungen im Dossier bzw. in der Stellungnahme vor. Nach Angabe des pharmazeutischen Unternehmers wurden die Symptome während der Studie jedoch möglicherweise nicht vollständig von allen Studienteilnehmenden bzw. Prüfärztinnen und Prüfärzten erfasst, obwohl dies gemäß CRF²⁰ vorgesehen war. Da für die Nutzenbewertung allerdings ausschließlich symptomatische Hypoglykämien herangezogen werden, und vorliegend aber keine systematische Erfassung der Symptomatik erfolgte, liegen damit insgesamt keine geeigneten Daten für nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien vor.</p>
Nicht schwere symptomatische Hypoglykämien (PG < 70 mg/dl)															
Studienarm	N	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert ¹									

²⁰ CRF: case report form

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Insulin icodex + Insulin aspart 100 E/ml	290	4 (1,4)	0,67 [0,19; 2,35]	0,67 [0,19; 2,39]	-0,68 [-2,78; 1,43]	0,5641	
Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml	292	6 (2,1)					
1: Die Berechnung des p-Wertes erfolgte zweiseitig und basierte auf dem Barnard-Test, wenn entweder ein Wert ≤ 5 oder die Summe aller Zahlen in den Feldern der Vierfeldertafel ≤ 200 betrug. Andernfalls basierte die Berechnung der p-Werte auf dem Fishers exaktem Test (Details siehe Modul 4C, Tabelle 4-35).							
OR: Odds Ratio; RD: Risk Difference; RR: Risk Ratio							
<p>Insgesamt treten im Rahmen der Studie nur wenige Fälle auf (Tabelle 1). Die Anzahl an Patienten mit mindestens einer nicht schweren symptomatischen Hypoglykämie ist dabei im Studienarm mit Insulin icodex numerisch geringer, der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.</p> <p>Die Symptomatik von Hypoglykämien sollte in der Studie ONWARDS 6 fortlaufend von den Prüfärzten und Patienten in einem elektronischen Tagebuch (bzw. via eCRF) erfasst werden. Eine symptomatische Hypoglykämie lag dann vor, wenn der Patient beispielsweise Nausea, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen oder sonstige assoziierte Symptome dokumentiert hat (siehe eCRF in Abschnitt 16.1.2, Seite 82).</p>							

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Diskrepanz zwischen den nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien (PG < 70 mg/dl, Tabelle 1) und den L1-Hypoglykämien (Hypoglycaemia alert value mit 288 (99 %) Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie unter Insulin icodec und 289 (99 %) Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie unter Insulin degludec, siehe Tabelle 3 in Russell-Jones et al, 2023 [Referenz Nr. 4 in Modul 4C]) deutet allerdings darauf hin, dass die Symptomerfassung möglicherweise nicht vollständig nachgehalten wurde. Bei der international durchgeführten Studie ONWARDS 6 wurden die Hypoglykämien entsprechend der ADA-Klassifikation als Level 1 mit einer PG <70 mg/dl bzw. Level 2 mit einer PG < 54 mg/dl erfasst. Diese internationale Einteilung ist unabhängig von Symptomen. Daher wurden im Dossier sowohl Ergebnisse zu symptomabhängigen als auch zu symptomunabhängigen Hypoglykämien ausgewertet und dargestellt.</p> <p>Abschließend ist noch anzumerken, dass Therapieanpassungen regulär auf Grundlage der SMPG-Werte vorgenommen wurden und CGM-Werte unter 70 mg/dl nicht direkt zur Therapieanpassung führten.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses**

hier: Insulin icodec

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. Januar 2025

von 10.44 Uhr bis 11.26 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH**:

Frau Dr. Nicola
Herr Dr. Kienhöfer
Herr Hartmann
Frau Dr. Hotzy

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)**:

Herr Prof. Dr. Gallwitz
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)**:

Herr Prof. Dr. Pfohl

Angemeldeter Teilnehmender der **Forschergruppe Diabetes e. V. (München)**:

Herr Prof. Dr. Hummel

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Frau Prof. Dr. Müller
Herr Dr. Klinge

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Herr Leser
Herr Mattern

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Herr Azabdaftari
Herr Dr. Bornholdt

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:44 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich sehe, wir sind faktisch alle wieder da. Die Positionierung auf dem Bildschirm hat sich etwas geändert, aber das schaffe ich noch. Ich begrüße Sie erneut. Wir sind jetzt bei 4.1.2. Hier haben wir Diabetes mellitus Typ 1, auch hier eine Dossierbewertung des IQWiG vom 28. November 2024. Wir müssten dieselben Teilnehmer haben. Ich frage noch einmal der guten Ordnung halber: Herr Professor Dr. Pfohl, sind Sie mittlerweile dabei? – Nein. Herr Professor Dr. Hummel? – Auch nicht. Durch den Rest der Truppe gehe ich noch einmal flott durch: Frau Nikola?

Frau Dr. Nicola (Novo Nordisk): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Kienhöfer auch?

Herr Dr. Kienhöfer (Novo Nordisk): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hartmann?

Herr Hartmann (Novo Nordisk): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hotzy sehe ich. Herr Gallwitz?

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller-Wieland?

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Müller und Herrn Dr. Klinge sehe ich auch. Herr Leser, Herr Mattern, Herr Azabdaftari, Herr Bornholdt und Herr Dr. Rasch – sind Sie alle da? – Ja. Wunderbar.

Ich gebe Ihnen, Frau Hotzy, noch einmal das Wort, um in den Bereich Typ 1 einzuführen.

Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Das Team habe ich vorab schon vorgestellt. Über den therapeutischen Bedarf haben wir auch gesprochen. Der würde sich ähnlich lagern. Wir glauben, dass es Patienten gibt, die von einem einmal wöchentlichen Basalinsulin einen Vorteil haben; ob das die Wahrnehmung der Therapiekomplexität ist, Angst vor Hypoglykämien oder eine Gewichtszunahme. Aber wir können gerne gleich zu Typ 1 kommen. Das ist bei uns das Anwendungsgebiet C. Das umfasst die erwachsenen Patienten mit Typ 1-Diabetes mellitus. Wir haben hier für die Zusatznutzenbewertung die Studie ONWARDS-6 herangezogen. Ich würde gern direkt etwas zu den Ergebnissen sagen, weil es keine Diskussion über die Relevanz der Studie in dem Sinne gab.

Der Unterschied in der Glukosekontrolle, den wir hier als HbA1c gemessen haben, war klinisch nicht relevant. Auch die Ergebnisse zur Nüchternplasmaglukose und zur Zeit im Zielbereich haben gezeigt, dass wir eine effektive Glukosekontrolle bei den Patienten erreichen. Auch in dieser Studie, und das ist für die Patienten immer ein wichtiger Punkt, nahmen die Patienten nur wenig an Gewicht zu und das ohne einen signifikanten Unterschied. Bei den Sicherheitsendpunkten, unerwünschten Ereignissen und den meisten unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse haben wir keine signifikanten Unterschiede in den Behandlungsarmen. In Übereinstimmung mit der EMA sehen wir auch keine signifikanten Sicherheitssignale bei den Hypoglykämien. Wir gehen weiterhin davon aus, dass Insulin icodec eine wichtige Erweiterung des Therapierepertoires bei der Behandlung des Diabetes ist. Primär ist es für Typ 2-Diabetes-Patienten hergestellt worden, aber jetzt sprechen wir über

Typ 1. Insulin icodex hat für uns einen bedeutsamen klinischen Nutzen für Menschen mit Diabetes, und wir würden die Diskussion gerne eröffnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Dann fangen wir sofort mit einer Frage an die Kliniker an. Sie haben die Hypoglykämien angesprochen, und wir haben gesagt, die EMA sieht hier jedenfalls keine der Zulassungen entgegenstehenden relevanten Probleme. Wir sehen aber in der Studie ONWARDS-6, dass wir unter Insulin icodex insgesamt mehr symptomatische Hypoglykämien haben. Auch bei den schwerwiegenden Hypoglykämien ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Insulin icodex. Wie schätzen Sie das aus Sicht der Kliniker ein? Ist das in irgendeiner Form dramatisch, oder war das in irgendeiner Form vorherzusehen? Das wäre der erste Teil der Frage, der mich interessieren würde.

Dann der zweite: Gibt es aus Sicht der Kliniker Patientinnen und Patienten mit Typ 1, die von einer wöchentlichen Gabe des Basalinsulins profitieren können? Das ist im Prinzip der Teil, den wir eben schon diskutiert haben. Das werden wahrscheinlich wieder die Älteren sein, die auf Hilfe angewiesen sind. Aber der erste Teil würde mich interessieren. Mehr Hypoglykämien. Woher kommt das? Wer kann dazu etwas sagen? –Herr Gallwitz als erstes, dann Herr Klinge.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Typ 1- und Typ 2-Diabetes sind völlig unterschiedliche Erkrankungen. Beim Typ 1-Diabetes ist die Stoffwechselleage generell viel labiler und die Insulinempfindlichkeit deutlich höher als bei Typ 2-Diabetes. Insofern ist zu erwarten, wenn ich ein sehr lang wirksames Basalinsulin spritze, dass das dann sozusagen im Körper ist und wirkt und wirkt und wirkt und damit bei unvorhergesehenen Änderungen der körperlichen Aktivität zum Beispiel bei Typ 1-Diabetes eher zu Hypoglykämien führen kann als bei Typ 2-Diabetes.

Ich denke, in den klinischen Studien haben wir mehr Hypoglykämien gesehen, weil die Erfahrung und die prospektive Empfehlung für Dosisanpassungen sicher nicht so gut sind wie für die Basalinsuline, die wir bislang schon haben. Wir haben als DDG keinen Zusatznutzen für Insulin degludec bei Typ 1-Diabetes gesehen. Es kann auf der anderen Seite Patientinnen und Patienten geben, die von einem solchen Basalinsulin profitieren würden. Das sind Patientinnen und Patienten, die schwere Spritzstellenveränderungen oder Hautveränderungen haben und bei denen es therapeutisch darum geht, die Zahl der Injektionen zu vermindern. Das sind sicher sehr wenige Patientinnen und Patienten, aber ich denke, dass es wichtig ist, dass man das trotzdem auf dem Schirm hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe befürchtet, Sie würden sagen, es wirkt und wirkt und wirkt und ist damit kontraindiziert, weil es möglicherweise bei unvorhergesehenen Lebensstilveränderungen oder bei unerwarteten Ereignissen trotzdem weiter wirkt und wirkt und wirkt, Herr Gallwitz. Aber es ist klar, man hat hier noch relativ wenig Erfahrung, wie man damit im Einzelfall umgeht. – Ich habe jetzt Herrn Dr. Klinge.

Herr Dr. Klinge (AkdÄ): Ich kann mich dem anschließen, was Herr Gallwitz gesagt hat. Ich glaube, der Unterschied zwischen Typ 1- und Typ 2-Diabetes ist, dass die therapeutische Breite des Insulins eine ganz andere ist. Beim Typ 2-Diabetes können Sie 10 Einheiten mehr oder weniger spritzen, und es gibt keinen großen Unterschied und keine Komplikation. Beim Typ 1-Diabetes entscheidet manchmal eine Einheit mehr oder weniger zur Frage Unterzuckerung oder nicht Unterzuckerung.

Wir von der AkdÄ halten den Unterschied bei den Hypoglykämien durchaus für relevant. Wir waren etwas erstaunt, dass es im IQWiG-Bericht nur auf die Anzahl der Patienten, die eine Unterzuckerung erlitten haben, aber nicht auf die gesamte Ereignisrate einen Bezug gab. Denn wenn Sie sich die Ereignisraten anschauen, die Anzahl der Ereignisse, dann sind die in der Gruppe mit Insulin icodex fast doppelt so hoch. Das halten wir für deutlich relevant, auch wenn es offensichtlich bei bestimmten Patienten eine gewisse Häufung gibt, was aber, glaube ich, der klinischen Expertise, die wir als Diabetologen haben, sehr entspricht, dass wir das Problem

haben, dass nicht alle Patienten mit Typ 1-Diabetes gleichermaßen für Unterzuckerung gefährdet sind, sondern dass es bestimmte Patienten betrifft, die es immer wieder trifft. Deshalb finden wir die Ereignisrate absolut relevant.

Ich würde gerne noch etwas zu der Frage sagen, ob es Patienten gibt, die profitieren: Ich bin mir sicher, dass es einzelne Patienten gibt, die profitieren. Herr Gallwitz hat ältere Patienten genannt, aber ich denke zum Beispiel an eine Gruppe – wir haben nicht so ganz wenige Patienten, die machen gerade die Transition aus der Kinder- und Jugendmedizin in die Erwachsenenmedizin –, die es nur schaffen, überhaupt Basalinsulin zu spritzen, auch das gelegentlich vergessen und immer am Rand zum Krankenhausaufenthalt schweben. Da ist einmal die Woche Insulin gespritzt, dann ist schon mal eine Sache erledigt. Das ist aber eine sehr kleine Gruppe von Patientinnen und Patienten. Das ist alles nur klinische Expertise und hat überhaupt nichts mit Studiendaten zu tun.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Klinge. – Herr Professor Müller-Wieland, bitte.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Ich würde das ergänzen, denn die direkte Frage von Herrn Hecken, so habe ich Sie verstanden, war, ob es aus unserer Sicht Ursachen gibt. Ich glaube, für die Beurteilung ist es wahnsinnig wichtig, einzuschätzen, Herr Klinge, auch da, meine ich, liegt es an dem Molekül selbst, im Vergleich, oder an dem Umgang mit dem Molekül, mit dem wir noch nicht so viel Erfahrung haben. Ich persönlich – das sind persönliche Anmerkungen, wenn ich die Studien lese – bin überzeugt vom zweiten Teil. Das heißt, Sie haben das so schön beschrieben, wenn man bei Menschen mit Typ 1-Diabetes auch nur eine Einheit oder zwei mehr hat, kann das über das Hypoglykämierisiko entscheiden, einmal unabhängig davon, ob asymptomatisch oder symptomatisch.

Ich persönlich glaube, dass deshalb der Titrationsalgorithmus, der in Studien nun mal ein bisschen festgelegt werden muss – ich sage einmal – in der Studie so gewählt worden ist, den wir wahrscheinlich, wenn wir es jetzt individuell oder in einem anderen Studiendesign machen würden, bei Patienten mit Typ 1-Diabetes dezidiert vorsichtiger gewählt hätten. Was ich damit meine, ist: Wenn Sie bei Patienten mit Typ 1-Diabetes das gleiche Molekül, den gleichen Titrationsalgorithmus nehmen, natürlich dann mal sieben genommen, dann kommt – ich sage es einmal klinisch – eine minimale Überdosierung bei den Menschen mit einem sehr langwirkenden Insulin bezüglich des potenziellen Risikos mehr zum Tragen.

Ich glaube, das ist auch für mich eine der wesentlichen Ursachen für die erhöhte Rate und nicht das Molekül selbst, also sprich: der Umgang. Ich persönlich würde beim Einsatz bei Patienten mit Typ 1-Diabetes eine andere Dosierung wählen, weil die Insulinempfindlichkeit bei Patienten mit Typ 1-Diabetes im Allgemeinen deutlich höher ist als bei Patienten mit Typ 2-Diabetes, und das Titrationsschema war fast vergleichbar. Deshalb, glaube ich, liegt da der Knoten bzw. der Haken, aber nicht das Molekül selbst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Müller-Wieland. – Ich habe jetzt Herrn Hartmann von Novo Nordisk.

Herr Hartmann (Novo Nordisk): Ich möchte insgesamt auf die Hypoglykämien eingehen. Wir haben im Rahmen unserer Auswertungen unterschiedlich operationalisierte Hypoglykämiekategorien herangezogen. Zur Nachfrage nach den Ereignisraten: Wir stellen im Sinne der Relevanz für die Nutzenbewertung immer die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis dar und sehen dann in den unterschiedlichen Kategorien – Ich beginne einmal mit den nicht schweren Hypoglykämien: Hier haben wir die symptomatischen nicht schweren Hypoglykämien mit einem Plasmaglukose-Wert kleiner 54 und einer dokumentierten Symptomatik mit 3 zu 5 Fällen zusätzlich ausgewertet, weil wir im Rahmen der Studie selten die Symptomatik erfasst haben. Aus dem Grund, dass es sich um eine internationale Studie handelt und hier die Level-2-Hypoglykämien gemäß der amerikanischen Diabetesgesellschaft herangezogen wurden, sehen wir 263 zu 250 Ereignisse. Das heißt, für die nicht schweren

Hypoglykämien insgesamt haben wir keine statistische Signifikanz. Wir sehen hier eine Vergleichbarkeit von Insulin icodec und eine klare Wirksamkeit und Sicherheit bei den Patienten.

Darüber hinaus haben wir – und das ist für uns die entscheidende Kategorie – die schweren Hypoglykämien, also wirklich die, bei denen man eine medizinische Zuhilfenahme in der Behandlung mit Glukagon oder Glucose i.v. benötigt, die lebensbedrohlich sind, einen Krankenhausaufenthalt nach sich ziehen oder schwere neuroglykopenische Symptome hervorrufen. Hier sehen wir mit 11 zu 6 Ereignissen auch kein statistisch signifikantes Ergebnis. Wir sehen auch hier aus unserer Sicht eine Vergleichbarkeit von Insulin icodec mit dem Komparator.

Darüber hinaus haben wir die schwerwiegenden Hypoglykämien, die angesprochene Zahl von 8 zu 1 Ereignissen, statistische Signifikanz von Insulin icodec in dieser Auswertung, dazu auch die Darstellung der schwerwiegenden Ereignisse mit Hypoglykämie-assoziierten PTs und hier aus unserer Sicht ein vollumfänglicheres Bild, weil wir auch Punkte wie beispielsweise eine Bewusstlosigkeit aufgrund einer Hypoglykämie oder einem Krampfanfall in Folge einer Hypoglykämie mit abbilden. Das ist für uns mit 9 zu 3, wie die EMA ähnlich im EPAR darstellt, eine sehr relevante Auswertung, die hier statistisch eben nicht signifikant ist.

Das heißt, insgesamt sehen wir in den schweren Hypoglykämien entscheidend, aber auch in den anderen Kategorien eine klare Vergleichbarkeit von Insulin icodec mit dem Komparator. Ich möchte aber ganz klar sagen, dass jede Hypoglykämie eine zu viel ist und dass wir uns dessen bewusst sind, dass es darum geht, jede Hypoglykämie zu vermeiden und dass wir sehen, dass ein SUE grundsätzlich auch Besorgnis hervorruft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hartmann. – Herr Grenz von der KBV, bitte.

Herr Dr. Grenz: Ich habe eine Frage an die Experten: Für mich besteht jetzt Unklarheit, mit welchem Konzept die Studienteilnehmer überhaupt behandelt wurden. Entspricht die ICT der Studie ONWARDS-6 der Definition der deutschen Fachgesellschaften zur Intensivierung der konventionellen Insulintherapie oder kurz, was ist für eine Intensivierung für Sie wesentlich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Gallwitz, bitte.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Bei Typ 1-Diabetes ist die intensivierte Insulintherapie sozusagen die Standardtherapie, weil das die eigentlich physiologische exogene Versorgung mit Insulin darstellt. Das macht man durch die Injektion eines langwirkenden Basalinsulins, das den Grundbedarf sicherstellt, und die zusätzliche Gabe eines schnell wirkenden Insulins zu den Mahlzeiten für die schnelle Insulinversorgung und für die Korrektur.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Gallwitz. – Herr Grenz, beantwortet Ihre Frage?

Herr Dr. Grenz: Nicht ausreichend, nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Haben Sie eine Nachfrage?

Herr Dr. Grenz: Ist es wesentlich, dass man zwei unterschiedliche Insuline verwendet, oder hat auch die Art, wie man das kurzwirksame Insulin verwendet, eine Auswirkung auf den Namen der Therapie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Gallwitz, bitte.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Nein, das hat es nicht. Man braucht sozusagen beide Insuline bei der intensivierten Insulintherapie. Man kann nicht grundsätzlich mit dem schnell wirkenden Insulin zu den Mahlzeiten oder zur Korrektur irgendetwas ganz anders machen und auf das Basalinsulin verzichten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Klinge, Sie hatten sich ohnehin gemeldet. Sie haben gerade zu der Nachfrage nonverbal kommuniziert. Ich glaube, ich nehme Sie dazu, und dann haben wir ein Paket. Bitte.

Herr Dr. Klinge (AkdÄ): Vielleicht zu der Nachfrage, das kam in der letzten Anhörung auch zur Sprache: Wenn wir bei einer intensivierten Insulintherapie bei Patienten mit Typ 1-Diabetes relevante Probleme haben, wäre der nächste Schritt zu überlegen, ob die von der Insulinpumpentherapie profitieren, gegebenenfalls in Kombination mit einem Sensor. Aber ich glaube, die ICT ist, wie Herr Gallwitz gesagt hat, völlig klar definiert, eine Trennung zwischen Basalinsulin und Mahlzeiteninsulin.

Worauf ich gerne noch eingehen wollte, ist Herr Müller-Wieland mit der Frage, ob das Problem das Molekül ist oder unser Umgang damit. Ich würde sagen, es ist nicht das Molekül, aber es ist die Wirkdauer des Moleküls. Viele meiner Patienten, die jüngeren Patienten, machen Sport und machen mit ihrem Basalinsulin eine Sportanpassung. Das heißt, an dem Tag, an dem sie abends zum Sport gehen, spritzen sie zur Nacht weniger Basalinsulin, weil sie sonst das Risiko haben zu unterzucken. Das ist mit einem Insulin, das sieben Tage wirkt, einfach nicht möglich oder nicht in dem Ausmaß möglich. Von daher bin ich mir nicht ganz sicher, ob unsere Erfahrungen mit der Substanz dieses Problem der langen Wirkdauer lösen können. Das ist, glaube ich, ein Problem, das nicht gut zusammenpasst, die Flexibilität und die geringe therapeutische Breite des Insulins beim Typ 1-Diabetes.

Aber bei einem Punkt konnte ich mir das Schmunzeln nicht verkneifen. Wir haben uns schon häufig in Anhörungen darüber gestritten, was in bestimmten Situationen ein gutes Titrationsziel für den Nüchternblutzucker ist. Wir hatten immer die Position, dass die in den Studien verwendeten Ziele zu ambitioniert sind, und ich freue mich sehr zu hören, dass Sie das heute bei dieser Studie auch so sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller-Wieland, bitte.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Erst einmal: Es ging mir um das Molekül und nicht um den vom Studiendesign festgelegten Nüchternblutzucker und bitte, das jetzt, so amüsant und charmant das zum neuen Jahr ist, zu lassen. Das ist eine ernste Frage. Es ging mir um das Molekül oder ... (akustisch unverständlich). Das Zweite, da gebe ich Ihnen recht: Man sollte schon überlegen, aber das tun wir alle, welchen Patienten man mit welchem Insulin oder mit welchem Schema behandelt, insbesondere bei den Patienten mit Typ 1-Diabetes, weshalb hoffentlich zunehmend die Pumpentherapie der Standard ist.

Der Punkt, den ich versuchte zu machen, war nicht die Nüchternglukose, sondern die Dosisanpassung des basalen Insulins. Was ich damit meine, Herr Klinge, ist: Wenn Sie sich die Studie genau anschauen und bei einem Blutzucker von 130 sagen, standardmäßig erhöhe ich dann das Basalinsulin um drei Einheiten, dann würden Sie das bei Patienten mit Typ 1-Diabetes – davon gehe ich mal aus – nicht machen. Das machen Sie bei Patienten mit Typ 2-Diabetes, wie bei der basalunterstützenden oralen Therapie, aber nicht bei Typ 1-Diabetes. Wenn Sie das bei einem langwirkenden Insulin machen, ist das inhärente Risiko höher. Mein Punkt ist, und das ist wichtig, es ist ein Safety-Aspekt des Moleküls. Herr Hecken hat danach gefragt, warum ich glaube, dass es diese Unterzuckerung gibt. Ich glaube, es liegt nicht am Molekül, sondern, wie Sie gesagt haben, dass wir es wahrscheinlich differenziert und wohlweislich bitte von gut geschulten Diabetologen bei Patienten mit Typ 1-Diabetes, das ist das Credo der DDG, einsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Müller-Wieland. – Frau Bickel und Frau Nicola. Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Nachfrage an Herrn Professor Müller-Wieland. Ist die Dosierung in der Studie, hier Typ 1, also ONWARDS-6, adäquat umgesetzt worden? Ich hatte das vorhin so

verstanden, dass Sie das kritisiert haben, ähnlich, wie das eben Herr Dr. Klinge gesagt hat. Das ist mir noch nicht so ganz klar.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Der Unterschied, Frau Bickel, ganz kurz: Das ist meine persönliche Meinung. Auch die Leitlinie der DDG zur Therapie des Typ 1-Diabetes geht von anderen Verfahren der Dosistritration aus, weil in aller Regel die Patienten drei- bis viermal insulinempfindlicher sind als die Patienten mit Typ 2-Diabetes. Ich stelle einfach fest, dass der Titrationsalgorithmus eher dem von Patienten mit Typ 2-Diabetes entsprach als dem von Patienten mit Typ 1-Diabetes. Jetzt kann man darüber diskutieren, ob das schlau oder doof oder wie auch immer ist. Ich sage einfach, das stelle ich fest, sodass für die wichtige Frage, ob es am Molekül oder am Umgang mit dem Molekül liegt, aus meiner Sicht die Hypoglykämien zu erklären, nicht am Molekül selbst, sondern durch den Umgang und auch durch den Umgang, sprich: der vorgegebenen Titrationsschemata in dieser Studie. Das ist meine persönliche Einschätzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Gallwitz, Sie haben sich bewegt, jetzt haben Sie das Wort.

Herr Prof. Dr. Gallwitz (DDG): Nein, ich stimme mit Herrn Müller-Wieland vollumfänglich überein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, haben Sie es auseinander bekommen?

Frau Bickel: Ich habe noch eine andere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich der Nichtunterlegenheit. Ganz klar ist uns das noch nicht geworden. Wir haben den EPAR gelesen, und der EPAR äußert sich auch kritisch. Jetzt bezüglich der Wirksamkeit HbA1c: Ist jetzt die Nichtunterlegenheit in der Studie nachgewiesen? Ja oder nein? Und wie ist die EMA damit umgegangen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU?

Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk): Die Nichtunterlegenheit ist in der Studie klar bestätigt worden. Das war gepowert auf den primären Endpunkt zu Woche 26, und die Nichtunterlegenheit ist nachgewiesen. Die EMA hat dem zugestimmt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel?

Frau Bickel: Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann habe ich jetzt noch Frau Nicola von Novo und Herrn Möhler von der PatV.

Frau Dr. Nicola (Novo Nordisk): Ich würde gerne kurz auf die Diskussion eingehen, die wir eben geführt haben, welche Patienten mit Typ 1-Diabetes von einer einmal wöchentlichen Therapie profitieren könnten. Wir stimmen völlig zu, dass wir Insulin icodec, also Awiqli, nicht als Insulin für alle Patienten mit einem Typ 1-Diabetes sehen. Das entspricht der Zulassung, und so steht es auch in der Fachinformation, dass man eine entsprechende Abwägung machen sollte, für welche Patienten das geeignet ist, und dem stimmen wir zu.

Sie haben eben gesagt, dass Patienten mit Typ 1-Diabetes, die sehr viel körperliche Aktivität haben, eher wahrscheinlich nicht geeignet sind. Auch dem stimmen wir zu. Aber wenn wir ganz ehrlich sind, haben wir dieses Problem mit körperlicher Aktivität auch schon bei den vorhandenen einmal täglich langwirksamen Basalinsulinen, wo wir nur noch sehr bedingt eine Dosisanpassung machen können, sondern im Wesentlichen auch hier die Patienten mit Sport, BE etc. reagieren müssen. Also auch mit dem im Augenblick auf dem Markt befindlichen einmal täglichen langwirksamen Insulinen haben wir da nur bedingte Möglichkeiten.

Aber ich glaube, zumindest kann ich das aus meinem Alltag sagen, es gibt auch Patienten mit Typ 1-Diabetes, die durchaus einen relativ regelmäßigen Alltag haben, die gar nicht so wahnsinnig viel Sport machen. Das wären zum Beispiel Patienten, die, wenn sie es wünschen – und das muss ganz wesentlich sein, es muss der Wunsch des Patienten nach einer verringerten Injektionsfrequenz sein –, davon profitieren könnten. Dann gibt es die Patienten mit Compliance-Problemen, die Herr Klinge eben angesprochen hat. Das sind Jugendliche, aber auch ältere Patienten, die, glaube ich, jeder Kliniker kennt, die gerne einmal Injektionen auslassen und wo es zur Verhinderung von Ketoazidosen letztlich darum geht, dass man wenigstens das Basalinsulin drin hat, und wie gesagt, wenn es der Wunsch des Patienten nach einer Therapieerleichterung von weniger Basalinsulininjektionen ist. Das heißt, wir sehen es nicht für jeden Patienten, ganz klar, aber wir denken, dass es einige Patienten gibt, die davon profitieren könnten und denen man es bei einer vergleichbaren Sicherheit und Wirksamkeit anbieten kann und sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nicola, für diese Ergänzung. – Herr Professor Müller-Wieland, Sie haben die Hand oben. Ist die noch alt oder ist es eine frische Hand?

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Die ist alt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich Frau Bickel noch auf dem Zettel, das war auch alt. Das war die Frage, die vorgezogen war. Jetzt habe ich noch Herrn Möhler.

Herr Möhler: Ich habe zunächst eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Insgesamt habe ich zwei, dann auch an die Kliniker. Vielleicht ziehe ich die erste vor. Lässt sich datenmäßig im Hinblick auf den Faktor Zeit aufschlüsseln, erstens ob und zweitens wann vermehrt nach dem Injektionszeitpunkt des Basalinsulins Hypoglykämien aufgetreten sind? War das am Schluss, sprich: habe ich da ein Nachlassen der Wirksamkeit nicht gehabt, oder war das zu Anfang des Wirkeintritts, wenn ich die Injektion entsprechend abgegeben habe? Lässt sich dazu etwas sagen, oder gibt es darüber keine Erhebungen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann zu der ersten Frage etwas sagen? – Frau Nicola, bitte.

Frau Dr. Nicola (Novo Nordisk): Vielleicht kann ich vonseiten des pharmazeutischen Unternehmers kurz etwas dazu sagen. So ist es auch Teil der Fachinformation. Wir sehen die Hypoglykämien vor allen Dingen vom zweiten bis vierten Tag. Das entspricht auch dem Wirkprofil. Bei einem Basalinsulin, das im Wesentlichen ein ganz glattes Profil hat, ist das nie komplett glatt über sieben Tage. Das heißt, wir haben auch hier etwas höhere Insulinkonzentrationen am Tag 2 bis 4. Das spielt für Patienten mit Typ 2-Diabetes in der Regel keine Rolle, kann aber bei einigen Patienten mit Typ 1-Diabetes, die deutlich insulinempfindlicher sind, eine Rolle spielen, sodass die im Wesentlichen an den Tagen 2 bis 4 auftreten. Das wurde in der Fachinformation aufgenommen, damit es alle behandelnden Ärzte und die Patienten wissen und vielleicht an diesen Tagen besonders Obacht haben können. Heutzutage haben glücklicherweise die meisten Patienten mit Typ 1-Diabetes ein kontinuierliches Glucose-Monitoring-System, was sicherlich hilft, entsprechend gut gegensteuern zu können, wenn das ein Thema wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Antwort. – Herr Möhler.

Herr Möhler: Ja gut, das Gegensteuern ist das eine. Halten Sie es nicht für problematisch, dass dann die Steuerungsinsuline, um dort Korrekturen vorzunehmen, in dem Zusammenhang nur eine Wirkdauer von beispielsweise fünf Stunden haben oder auch die Wirkung von Kohlehydraten nachlässt, wenn die abgegeben sind? Die zweite Frage, die sich auftut, ist: Wie wird das gemacht, wenn man feststellt, man hat zu wenig Basal injiziert? Spritze ich das dann mit einer langen Wirkdauer auf und habe überlappende Zeiträume? Oder wie mache ich das?

Ich meine, ich bin auch schon jahrelang bei der Geschichte, ich stelle mir das ein wenig schwierig vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Herr Möhler, soweit ich Sie verstanden habe, versuche ich, persönlich und als Arzt eine Antwort zu geben: Wenn es bei Menschen mit Typ 1-Diabetes eingesetzt wird, wie Sie sagten, ist es als ein Basalinsulin gedacht, das heißt, wie Sie wissen, die optimale Dosis des Basalinsulins und deshalb dann die vorsichtige Titration und im Falle eines einmal wöchentlichen Insulins auch die Titration nur einmal wöchentlich, dass sie wie eine Basalrate sozusagen unabhängig von ihren sonstigen Aktivitäten den basalen Bedarf kontinuierlich abdeckt. Die Korrektur würde ausschließlich und vor allem für die individuellen Gegebenheiten am Tag über das kurzwirkende Insulin erfolgen. Das war eben kurz meine Anmerkung. Deshalb sind diese Titrationen vorsichtig und natürlich gezielt vorzunehmen. Selbst wenn einmal eine Pause, zum Beispiel bei Patienten mit Typ 2-Diabetes ist das empfohlen, sehr klar, von einem oder zwei Tagen fehlt, dann kann die übliche Dosis nachgespritzt werden. Man sollte natürlich Akkumulation vermeiden. Deshalb noch einmal: Es gehört nicht nur die Behandlung von Menschen mit Typ 1-Diabetes in die Hände des Diabetologen, sondern auch dieses Insulin, wenn es bei Menschen mit Typ 1-Diabetes verabreicht wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Müller-Wieland. – Herr Klinge hat sich dazu auch gemeldet.

Herr Dr. Klinge (AkdÄ): Im Prinzip hat das Herr Müller-Wieland schon gesagt. Ich glaube, wenn Sie den Sieben-Tage-Abstand einhalten, ist keine Sorge, dass es zu einer Kumulation des Insulins und dann zu einer verstärkten Wirkung kommt. Aber die sieben Tage müssen eingehalten werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Möhler? – Okay. Jetzt habe ich Frau Janke vom IQWiG und dann Frau Kunz vom GKV-SV. Dann müssen wir langsam zum Ende kommen.

Frau Janke: Ich würde gerne kurz auf die Hypoglykämien zurückkommen und zur Einschätzung der EMA klarstellen, dass die EMA sehr wohl insgesamt einen Nachteil von Icodec gegenüber Degludec bei den Hypoglykämien bei Typ 1-Diabetes gesehen hat. Das schlägt sich in einem entsprechenden Hinweis in der Fachinformation nieder, dass angesichts des Hypoglykämierisikos Icodec nur eingesetzt werden soll, wenn ein eindeutiger Nutzen von der wöchentlichen Gabe des Basalinsulins zu erwarten ist.

Ich hätte noch eine Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer zu den verschiedenen Operationalisierungen der Hypoglykämien, die sich auf die nicht schweren, symptomatischen bestätigten Hypoglykämien bezieht. Wir haben in der Dossierbewertung beschrieben, dass wir zu solchen symptomatischen Ereignissen, die mit einem Plasmaglukoseschwellenwert von 70 Milligramm pro Deziliter aufgetreten sind, keine Daten vorliegen hatten, obwohl Auswertungen dazu möglich gewesen wären. In der Studie ONWARDS-6 war es so, dass Therapieanpassungen erfolgten, sobald ein Plasmaglukosewert von 70 Milligramm pro Deziliter unterschritten wurde. Das wurde mithilfe eines Continuous Glucose Monitorings überwacht. Wenn ein entsprechender Alarm losging und eine nachfolgende Selbstmessung das Unterschreiten dieses Wertes bestätigt hat, dann sind schon Therapieanpassungen erfolgt. Vor dem Hintergrund der sehr geringen Anzahl der Patienten, die nicht schwere symptomatische Hypoglykämien zum Schwellenwert von 54 Milligramm pro Deziliter hatten, würden uns die Auswertungen zu diesem höheren Schwellenwert hier besonders interessieren. Daher wäre meine Frage an den Hersteller, ob Sie diese fehlenden Auswertungen noch nachliefern können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Janke. – Wer kann vom pU etwas dazu sagen? – Frau Hotzy, bitte.

Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk): Wir haben das ursprünglich im Dossier nicht mit eingereicht, weil aus unserer Sicht der Schwellenwert mit 54 Milligramm pro Deziliter wirklich der aussagekräftigere ist. Vielleicht ganz kurz ergänzend für Sie, warum wir wenig Fälle in der Studie haben: Das liegt daran, dass das eine internationale Studie ist und da die Symptomatik nicht in dem Umfang, wie wir das für eine nutzenbewertungsrelevante Operationalisierung benötigen, erfasst wurde. Deshalb haben wir die Level 2 gemäß ADA-Hypoglykämien dargestellt. Wir können Ihnen die nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien mit einem Level von 70 Milligramm pro Deziliter nachreichen, wenn Sie so ein starkes Interesse daran bekunden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das hat Frau Janke eben getan, deshalb wären wir dankbar, sofern das bis kommenden Freitag möglich wäre. Danke schön. – Frau Kunz, GKV-SV.

Frau Dr. Kunz: Ich habe nur noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu den Therapieabbrüchen. Die Rate der Therapieabbrüche war im Icodec-Arm doppelt so hoch. Da wollte ich nachfragen, ob Sie die Gründe für die Therapieabbrüche nennen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Hartmann, bitte.

Herr Hartmann (Novo Nordisk): Zur Frage der Therapieabbrüche: Wir sehen – und das haben wir dargestellt – die Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen Zwei-zu-eins-Ereignisse. Wenn man sich die Gesamtstudie mit knapp 600 Patienten anschaut, sind das drei Ereignisse insgesamt. Die sind aus unserer Sicht allein deshalb zu vernachlässigen, weil man daraus statistisch kaum eine Aussage lesen kann. Wir haben hier einen großen Bias, eine zu kleine Stichprobe und keine statistische Signifikanz. Das heißt, auch bei den Therapieabbrüchen ist Insulin icodec aus unserer Sicht wirksam und sicher noch vergleichbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Kunz: Beantwortet ist die Frage nicht. Die Gründe haben Sie nicht genannt. Dann ist Ihnen das also nicht möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hartmann.

Herr Hartmann (Novo Nordisk): Wir sehen im Consens Statement im Anhang des Moduls insgesamt auch eine Auflistung zu den Therapieabbrüchen. Vielleicht dazu, dass wir über beide Studienarme hinweg unterschiedlichste Gründe für die Therapieabbrüche sehen, aber auch da für uns keine statistische Signifikanz zu erkennen ist und Insulin icodec aus unserer Sicht auch bei den Therapieabbrüchen dem Vergleich in nichts nachsteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kunz, dann nehmen wir es zur Kenntnis.

Frau Dr. Kunz: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe keine Wortmeldung mehr und gebe Ihnen, Frau Hotzy, das letzte Wort.

Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk): Vielen Dank an alle, die so früh im neuen Jahr 2025 für uns und die weiteren Anhörungen zusammengekommen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Für die Leute, die bei der Vierschanzentournee waren, ist das neue Jahr schon ziemlich weit fortgeschritten.

Frau Dr. Hotzy (Novo Nordisk): Ja, dennoch vielen Dank, dass wir heute die Möglichkeit hatten, über Insulin icodec zu sprechen und aus unserer Sicht die Vorteile hervorzuheben. Wie gesagt, Insulin icodec ist das weltweit erste einmal wöchentliche Basalinsulin, das die Injektionen für die Patienten erheblich reduziert. Für einige Patienten, und das ist, glaube ich,

in der Diskussion ganz gut hervorgekommen, nicht für alle, wird das eine erhebliche Erleichterung der Behandlungslast sein.

In dieser und in der Anhörung zuvor haben wir über die Hypoglykämien bei Typ 1-Diabetikern gesprochen. Ich möchte noch einmal hervorheben, dass wir das Thema sehr ernst nehmen, dass wir aber bei den maßgeblichen patientenrelevanten Auswertungen in den schweren Hypoglykämien keinen signifikanten Nachteil haben, nur einen numerischen. Wir sind sehr sicher – das wurde zum Teil durch die Fachgesellschaften und die Kliniker bestätigt –, dass wir dieses numerische Ungleichgewicht nicht mehr sehen werden, wenn wir uns im klinischen Alltag befinden und eine patientenindividuelle Titration haben, die nicht wie in der Studie durchgeführt wird.

Wir haben auch über die Studienrelevanz der zwei herangezogenen Studien für Typ 2 gesprochen. Das waren die ONWARDS-1 und die ONWARDS-4. Ich glaube, auch da kam in der Diskussion ganz gut hervor, dass die Studien für die Nutzenwertung heranzuziehen sind.

Zusammengefasst sind wir davon überzeugt, dass Insulin icodex für die Patienten einen bedeutsamen klinischen Nutzen hat und eine bedeutende Weiterentwicklung in der Insulin-Therapie darstellt. Die wöchentliche Gabe reduziert die Injektionsfrequenz gegenüber dem aktuellen Behandlungsstandard erheblich. Das fördert die Adhärenz, mindert die Behandlungslast und eröffnet ganz neue Perspektiven für die Patientenversorgung. – Dann würde ich sagen, vielen Dank und liebe Grüße.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Hotzy, an Sie und Ihr Team, dass Sie uns heute Rede und Antwort gestanden haben. Danke auch an Herrn Gallwitz, Herrn Müller-Wieland, Herrn Dr. Klinge und Frau Professor Müller für die klinische Expertise. Wir werden das zu diskutieren haben, was heute besprochen worden ist. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Danke.

Schluss der Anhörung: 11:26

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2022-B-141 Insulin Icodec

Stand: August 2022

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Insulin Icodec

Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Insuline, <i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<ul style="list-style-type: none">- Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V<ul style="list-style-type: none">o Insulin degludec (Beschluss vom 16.10.2014)o Insulin degludec (Beschluss vom 20.08.2015, neues Anwendungsgebiet)- Beschluss des G-BA vom 16.06.2016 über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) zur Therapiesteuerung bei Patientinnen und Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Insulin Icodec ATC-Code Handelsname®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen
Humaninsulin, biphasisch/ -Isophan (schnell, intermediär, lang wirkend oder Kombination davon) A10AB/AC/AD/AE z.B. Berlinsulin®	Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glucosehomöostase benötigen. <i>[FI Berlinsulin, Stand 08/2020]</i>
Insulin-Analoga	
Langwirksame Insulin-Analoga	
Insulin degludec A10AE06 Tresiba®	Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr. <u>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</u> Bei Diabetes mellitus Typ 1 muss Tresiba mit kurz/schnell wirkendem Insulin kombiniert werden, um den mahlzeitenbezogenen Insulinbedarf zu decken. [...] <i>[FI Tresiba, Stand 01/2022]</i>
Insulin detemir A10AE05 Levemir®	Levemir® wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr. <u>4.4 Besondere Warnhinweis und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u> Hyperglykämien: Eine unzureichende Dosierung oder das Unterbrechen der Therapie kann, insbesondere bei Typ 1 Diabetes , zu Hyperglykämie und diabetischer Ketoazidose führen. [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<i>[FI Levemir, Stand 04/2021]</i>
Insulin glargin A10AE04 z.B. Lantus®	Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter. <i>[FI Lantus, Stand 07/2020]</i>
Kurzwirksame Insulin-Analoga	
Insulin aspart (auch biphasisch) A10AB05 NovoRapid®	NovoRapid® wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr. <u>4.4 Besondere Warnhinweis und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u> Hyperglykämien: Eine unzureichende Dosierung oder das Unterbrechen der Therapie kann, insbesondere bei Typ 1 Diabetes , zu Hyperglykämie und diabetischer Ketoazidose führen. [...] <i>[FI NovoRapid, Stand 09/2020]</i>
Insulin glulisin A10AB06 Apidra®	Zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit Diabetes mellitus, sofern die Behandlung mit Insulin erforderlich ist. <i>[FI Apidra, Stand 07/2020]</i>
Insulin lispro (auch biphasisch) A10AB04 z.B. Humalog®	Zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. Humalog® ist ebenfalls angezeigt bei der Ersteinstellung des Diabetes mellitus. <i>[FI Humalog, Stand 09/2020]</i>

Quellen: AMIice-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-B-141 (Insulin Icodec)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 19. Juli 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	13
3.3 Leitlinien.....	22
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	43
Referenzen	46

Abkürzungsverzeichnis

A1c	Glycated hemoglobin
AE	Adverse events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CGM	Continuous glucose monitoring
CSII	Continuous subcutaneous insulin infusion
DM1/2	Diabetes mellitus Type 1/2
ECRI	ECRI Guidelines Trust
FPG	Fasting plasma glucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HbA1c	Glycosylated haemoglobin A1c
HR	Hazard Ratio
IDeg	Insulin degludec
IGla	Insulin glargine
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-Analysis
NPH	Neutral protamine Hagedorn
OR	Odds Ratio
RCT	Randomised controlled trials
RoB	Risk of Bias
RR	Relatives Risiko
SAE	Serious adverse events
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
T1DM	Type 1 diabetes mellitus
T2DM	Type 2 diabetes mellitus
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Diabetes mellitus Typ 1* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 26.06.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1.263 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 8 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Hemmingsen B et al., 2021 [3].

(Ultra-)long-acting insulin analogues for people with type 1 diabetes mellitus

Fragestellung

To compare the effects of long-term treatment with (ultra-)long-acting insulin analogues to NPH insulin (neutral protamine Hagedorn) or another (ultra-)long-acting insulin analogue in people with type 1 diabetes mellitus.

Methodik

Population:

- Non-pregnant people with T1DM.

Intervention/Komparator:

- Long-acting insulin analogue or its biosimilar insulin versus human NPH insulin.
- Ultra-long-acting insulin analogue or its biosimilar insulin versus human NPH insulin.
- (Ultra-)long-acting insulin analogue versus another (ultra-)long-acting insulin analogue.

Endpunkte:

- Primary outcomes: All-cause mortality, Health-related quality of life, Severe hypoglycaemia
- Secondary outcomes: Cardiovascular mortality, Non-fatal myocardial infarction, Non-fatal stroke, End-stage renal disease, Blindness, Serious adverse events, Diabetic ketoacidosis, Non-serious adverse events, Nocturnal hypoglycaemia, Mild/moderate hypoglycaemia, Socioeconomic effects, HbA1c levels, Combined HbA1c levels and severe hypoglycaemia

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) via the Cochrane Register of Studies Online (CRSO) (searched 24 August 2020);
- MEDLINE (Ovid MEDLINE ALL 1946 to Daily Update) (searched 24 August 2020);
- ClinicalTrials.gov (searched 24 August 2020);
- World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (searched 24 August 2020);
- HTA database (searched 24 August 2020).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane 'Risk of bias 2' (RoB 2) tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 26 studies; A total of 8784 participants were randomised: 2428 participants were randomised to NPH insulin, 2889 participants to insulin detemir, 2095 participants to insulin glargine and 1372 participants to insulin degludec.
- Vergleiche:
 - Nine studies compared insulin detemir with NPH insulin (Bartley 2008; Kobayashi 2007; NCT00595374; NCT00605137; Robertson 2007; Russell-Jones 2004; Standl 2004; Thalange 2013; Vague 2003).
 - Nine studies compared insulin glargine with NPH insulin (Bolli 2009; Chase 2008; Fulcher 2005; Home 2005; Liu 2016; Porcellati 2004; PRESCHOOL; Ratner 2000; Schober 2002).
 - Two studies compared insulin detemir with insulin glargine (Heller 2009; Pieber 2007)
 - and two studies compared insulin degludec with insulin detemir (BEGIN Young; Davies 2014).
 - Finally, four studies compared insulin degludec with insulin glargine (BEGIN Basal-Bolus Type 1; BEGIN Flex T1; SWITCH 1; Urakami 2017).

Charakteristika der Population:

- Eight of the studies included children and randomised 1835 participants, i.e. 21% of all participants. The remaining studies included adults.
- Two studies had a cross-over design (SWITCH 1; Urakami 2017). The remaining studies were parallel-group RCTs. All studies had an open-label design, except for one which was double-blinded (SWITCH 1). The duration of the intervention ranged from 24 weeks to 24 months. Seven studies had an additional extension period.
- Twenty-three studies reported the ethnicity of the participants: 19 studies included mainly white people one study mainly Asian people (Davies 2014) and three studies included Asian people only.
- All studies included both genders. The age of the participants varied from 4.2 to 44 years. The duration of T1DM varied from 2.1 to 23.2 years

Qualität der Studien:

- Siehe Cochrane Review: Risk of bias assessments for each outcome are located in the risk of bias table section after the characteristics of studies awaiting assessment and at the side of forest plots

Studienergebnisse:

Insulin detemir vs NPH insulin

SUMMARY OF FINDINGS

Summary of findings 1. Summary of findings: insulin detemir versus NPH insulin

Insulin detemir compared with NPH insulin for T1DM

Patients: people with T1DM

Settings: outpatients

Intervention: insulin detemir

Comparison: NPH insulin

Outcomes	NPH insulin	Insulin detemir	Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
All-cause mortality Follow-up: 24-104 weeks	See comment		Peto OR 4.97 (0.79 to 31.38)	3334 (9)	⊕⊕⊕⊕ moderate^a	All 5 deaths reported in 2 studies including adults occurred in the insulin detemir group
Health-related quality of life Description: diabetes health profile; insulin therapy-related quality of life at night (scale not specified) Follow-up: 26-48 weeks	See comment			870 (3)	⊕⊕⊕⊕ low^b	No study reported health-related quality of life in a format making it suitable for meta-analysis 1 study including adults reported higher scores in the insulin detemir group vs the NPH insulin group (Kobayashi 2007) 2 studies did not show evidence of a difference between intervention groups (NCT00595374 included children; Standl 2004 included adults)
Severe hypoglycaemia (n/N) Definition: hypoglycaemia requiring third party assistance (Bartley 2008; Kobayashi 2007; NCT00605137; Robertson 2007; Russell-Jones 2004; Standl 2004; Thalange 2013; Vague 2003); episodes where the children were semi-conscious, unconscious or in a coma, with or without convulsions (Thalange 2013) Follow-up: 24-104 weeks	115 per 1000	79 per 1000 (60 to 106)	RR 0.69 (0.52 to 0.92)	3219 (8)	⊕⊕⊕⊕ moderate^c	The 95% prediction interval ranged between 0.34 and 1.39 5 studies included adults, 3 studies included children (the test for subgroup differences did not indicate interaction)
Non-fatal myocardial infarction/stroke Definition: myocardial infarction Follow-up: 24 months	See comment			495 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^d	1/331 participants in the insulin detemir group vs 0/164 participants in the NPH insulin group experienced a non-fatal myocardial infarction (Bartley 2008) Stroke was not reported Study included adults
Severe nocturnal hypoglycaemia (n/N) Definition: severe hypoglycaemia occurring 23:00-06:00 (Bartley 2008; NCT00605137; Russell-Jones 2004; Standl 2004; Vague 2003); occurring 22:00-07:00 (Robertson 2007; Thalange 2013) Follow-up: 24 weeks - 24 months	54 per 1000	36 per 1000 (21 to 64)	RR 0.67 (0.39 to 1.17)	2925 (7)	⊕⊕⊕⊕ moderate^e	The 95% prediction interval ranged between 0.16 and 2.87 4 studies included adults, 3 studies included children (the test for subgroup differences did not indicate interaction)
Serious adverse events (n/N) Follow-up: 24-104 weeks	82 per 1000	78 per 1000 (62 to 100)	RR 0.95 (0.75 to 1.21)	3332 (9)	⊕⊕⊕⊕ moderate^f	The 95% prediction interval ranged between 0.71 and 1.27 6 studies included adults, 3 studies included children (the test for subgroup differences did not indicate interaction)
HbA1c (%) Follow-up: 24 weeks - 24 months	The mean HbA1c ranged across the NPH insulin groups from 7.3% to 8.6%	The mean HbA1c in the insulin detemir groups was 0.01% higher (0.1% lower to 0.1% higher)	—	3122 (8)	⊕⊕⊕⊕ moderate^g	The 95% prediction interval ranged between -0.1% and 0.1% 5 studies included adults, 3 studies included children (the test for subgroup differences did not indicate interaction)

^aThe basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

^bCI: confidence interval; CSR: clinical study report; **HbA1c**: glycosylated haemoglobin A1c; **n/N**: number of people experiencing an event; **NPH**: neutral protamine Hagedorn; **OR**: odds ratio **RR**: risk ratio; **T1DM**: type 1 diabetes mellitus.

Insulin glargine vs NPH insulin

Summary of findings 2. Summary of findings: insulin glargine versus NPH insulin

Insulin glargine compared with NPH insulin for T1DM

Patients: people with T1DM

Settings: outpatients

Intervention: insulin glargine

Comparison: NPH insulin

Outcomes	NPH insulin	Insulin glargine	Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
All-cause mortality Follow-up: 24-52 weeks	See comment		Peto OR 0.14 (0.00 to 6.98)	2175 (8)	 moderate ^a	1 study including adults reported 0/1207 participants died in the insulin glargine group vs 1/1068 participants in the NPH insulin group 4 studies included adults, 4 studies included children (the test for subgroup differences could not be performed)
Health-related quality of life Scales: Well-Being Enquiry for Diabetics; General Well-being; Diabetes Quality of Life for Youth and Parents' Diabetes Quality of Life Follow-up: 24-28 weeks	See comment			1013 (4)	 low ^b	1 study including adults (Bolli 2009) reported greater improvements in the insulin glargine group compared with NPH insulin in one domain (diabetes-related worries) There was no evidence of a difference in 3 studies (Chase 2008 included children; Home 2005 and Ratner 2000 included adults)
Severe hypoglycaemia (n/N) Definition: symptomatic hypoglycaemia requiring third party assistance, with either a blood glucose level < 2.8 mmol/L or prompt recovery after administration of oral carbohydrate, iv glucose or glucagon (Fulcher 2005; Home 2005; Schobert 2002); requiring third party assistance and associated with either blood glucose < 2.0 mmol/L or prompt recovery after oral carbohydrate, iv glucose, or intramuscular or subcutaneous glucagon administration (Chase 2008); hypoglycaemia requiring third party assistance or involving a seizure, coma, unconsciousness or the use of glucagon (Liu 2016); hypoglycaemia requiring third party assistance (Porcellati 2004; PRESCHOOL; Ratner 2000) Follow-up: 24-52 weeks	125 per 1000	105 per 1000 (84 to 130)	RR 0.84 (0.67 to 1.04)	2350 (9)	 moderate ^c	The 95% prediction interval ranged between 0.65 and 1.09 5 studies included adults, 4 studies included children (the test for subgroup differences did not indicate interaction)
Non-fatal myocardial infarction/stroke Definition: myocardial infarction/cerebral ischaemia Follow-up: 28 weeks	See comment			585 (1)	 low ^d	No participant experienced a non-fatal myocardial infarction 1 study including adults reported 0/292 participants in the insulin glargine group vs 1/293 participants in the NPH insulin group experienced cerebral ischaemia (Home 2005)
Severe nocturnal hypoglycaemia (n/N)	87 per 1000	72 per 1000 (54 to 97)	RR 0.83 (0.62 to 1.12)	1893 (6)	 moderate ^c	The 95% prediction interval ranged between 0.54 and 1.27

Definition: severe hypoglycaemia occurring 23:00-07:00 (PRESCHOOL); severe hypoglycaemia occurring after the evening insulin injection and before the morning insulin dose (Fulcher 2005); severe hypoglycaemia occurring during sleep between bedtime and rising in the morning, or before the morning pre-breakfast self-blood glucose measurement and the morning insulin injection (Home 2005); severe hypoglycaemia occurring while asleep after the bedtime insulin dose and before the morning insulin dose and before the morning blood glucose measurement (Ratner 2000); severe hypoglycaemia while the participant was sleeping between bedtime and after the evening injection and before getting up in the morning (Schober 2002); severe hypoglycaemia occurring 00:00-06:00 (Chase 2008)
Follow-up: 24-28 weeks

3 studies included adults, 3 studies included children (the test for subgroup differences did not indicate interaction)

Serious adverse events (n/N) Follow-up: 24-30 weeks	100 per 1000	108 per 1000 (63 to 184)	RR 1.08 (0.63 to 1.84)	2229 (8)	⊕⊕⊕ moderate ^c	The 95% prediction interval ranged between 0.22 and 5.21
HbA1c (%) Follow-up: 24 weeks - 1 year	The mean HbA1c ranged across the NPH insulin groups from 7.1% to 7.3%	The mean HbA1c in the insulin glargine groups was 0.02% higher (0.1% lower to 0.1% higher)	—	2285 (9)	⊕⊕⊕ moderate ^c	The 95% prediction interval ranged between -0.5% and 0.5%

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
a.m.: ante meridiem; CI: confidence interval; HbA1c: glycosylated haemoglobin A1c; iv: intravenous; n/N: number of people experiencing an event; NPH: neutral protamine Hagedorn; RR: risk ratio; T1DM: type 1 diabetes mellitus.

Insulin detemir vs insulin glargine

Summary of findings 3. Summary of findings: insulin detemir versus insulin glargine

Insulin detemir compared with insulin glargine for T1DM

Patients: people with T1DM

Settings: outpatients

Intervention: insulin detemir

Comparison: insulin glargine

Outcomes	Insulin glargine	Insulin detemir	Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
All-cause mortality Follow-up: 26 and 52 weeks	See comment			763 (2)	⊕⊕⊕ low ^a	No participant died 2 studies included adults
Health-related quality of life	Not reported					
Severe hypoglycaemia (n/N) Definition: hypoglycaemia requiring third party assistance Follow-up: 26 and 52 weeks	116 per 1000	68 per 1000 (15 to 304)	RR 0.59 (0.13 to 2.63)	763 (2)	⊕⊕⊕ very low ^b	2 studies included adults
Non-fatal myocardial infarction/stroke	See comment			443 (1)	⊕⊕⊕ low ^a	1 study including adults reported 1/299 participants in the insulin detemir group vs 1/144 participants in

Definition: non-fatal myocardial infarction/stroke

Follow-up: 52 weeks

the insulin glargine group experienced a non-fatal myocardial infarction

One study including adults reported 2/299 participants in the insulin detemir group vs 0/144 participants in the insulin glargine group experienced a non-fatal stroke

Severe nocturnal hypoglycaemia (n/N) Definition: severe hypoglycaemia occurring from 11 p.m. to 6 a.m. Follow-up: 26 and 52 weeks	50 per 1000	27 per 1000 (3 to 253)	RR 0.55 (0.06 to 5.12)	763 (2)	⊕⊕⊕ very low ^b	2 studies included adults
Serious adverse events (n/N) Follow-up: 26 and 52 weeks	59 per 1000	102 per 1000 (54 to 195)	RR 1.72 (0.91 to 3.28)	763 (2)	⊕⊕⊕ low ^c	The fixed-effect statistical model showed an RR of 1.79 (1.04 to 3.08) in favour of insulin glargine 2 studies included adults
HbA1c (%) Follow-up: 26 and 52 weeks	The mean HbA1c ranged across the insulin glargine groups from 7.6% to 8.2%	The mean HbA1c in the insulin detemir groups was 0.01% lower (0.1% lower to 0.1% higher)	—	763 (2)	⊕⊕⊕ low ^c	2 studies included adults

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

a.m.: ante meridiem; CI: confidence interval; HbA1c: glycosylated haemoglobin A1c; n/N: number of people experiencing an event; p.m.: post meridiem; RR: risk ratio; T1DM: type 1 diabetes mellitus.

Insulin degludec vs insulin detemir

Summary of findings 4. Summary of findings: insulin degludec versus insulin detemir

Insulin degludec compared with insulin detemir for T1DM

Patients: people with T1DM

Settings: outpatients

Intervention: insulin degludec

Comparison: insulin detemir

Outcomes	Insulin detemir	Insulin degludec	Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
All-cause mortality Follow-up: 26 weeks	See comment			802 (2)	⊕⊕⊕ low ^a	No participant died 1 study included adults, 1 study included children
Health-related quality of life Scale: Short-Form 36 version 2 (higher values mean better health-related quality of life) Follow-up: 26 weeks	Physical health score: the mean score in the insulin detemir group was 52.5 Mental health score: the mean score in the insulin detemir group was 52.5	Physical health score: the mean score in the insulin degludec group was 0.60 points lower (1.83 points lower to 0.63 points higher) Mental health score: the mean score in the insulin degludec group was 3.00 points lower (4.44 points lower to 1.56 points lower)	—	454 (1)	⊕⊕⊕ low ^b	Physical health score: MID is 2-3 points Mental health score: MID is 3 points Study included adults
Severe hypoglycaemia (n/N) Definition: hypoglycaemia requiring third party assistance (Davies 2014) or altered mental status and	122 per 1000	143 per 1000 (99 to 207)	RR 1.17 (0.81 to 1.69)	802 (2)	⊕⊕⊕ low ^c	1 study included adults, 1 study included children (the test for subgroup differences did not indicate interaction)

cannot assist in their own care, is semiconscious or unconscious, or in a coma \pm convulsions and may require parenteral therapy (glucagon or iv glucose) (BEGIN Young)

Follow-up: 26 weeks

Non-fatal myocardial infarction/stroke Definition: non-fatal myocardial infarction/stroke Follow-up: 26 weeks	See comment			453 (1)	⊕⊕⊕ low ^a	No participant experienced a non-fatal myocardial infarction or stroke Study included adults
Severe nocturnal hypoglycaemia (n/N) Definition: severe hypoglycaemia occurring 00:01-05:59 (Davies 2014) or 23:00-07:00 (BEGIN Young) Follow-up: 26 weeks	31 per 1000 34 per 1000 (16 to 75)			RR 1.12 (0.51 to 2.46)	⊕⊕⊕ low ^c	1 study included children, 1 study included adults (the test for subgroup differences did not indicate interaction)
Serious adverse events (n/N) Follow-up: 26 weeks	73 per 1000 92 per 1000 (56 to 150)			RR 1.25 (0.76 to 2.05)	⊕⊕⊕ low ^c	1 study included children, 1 study included adults (the test for subgroup differences did not indicate interaction)
HbA1c (%) Follow-up: 26 weeks	The mean HbA1c in the insulin glargine groups was 7.3%	The mean HbA1c in the insulin detemir groups was 0.05% lower (0.1% lower to 0.2% higher)	—	802 (2)	⊕⊕⊕ low ^c	1 study included children, 1 study included adults (the test for subgroup differences did not indicate interaction)

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
 a.m.: ante meridiem; CI: confidence interval; HbA1c: glycosylated haemoglobin A1c; iv: intravenous; MID: minimal important difference; n/N: number of people experiencing an event; p.m.: post meridiem; RR: risk ratio; T1DM: type 1 diabetes mellitus.

Insulin degludec vs insulin glargine

Summary of findings 5. Summary of findings: insulin degludec versus insulin glargine

Insulin degludec compared with insulin glargine for T1DM

Patients: people with T1DM

Settings: outpatients

Intervention: insulin degludec

Comparison: insulin glargine

Outcomes	Insulin glargine	Insulin degludec	Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
All-cause mortality Follow-up: 26 - 52 weeks	3 per 1000	4 per 1000 (0 to 36)	Peto OR 1.34 (0.15 to 11.93)	973 (3)	⊕⊕⊕ very low ^a	A total of 3/646 participants in the insulin degludec group vs 1/327 participants in the insulin glargine group died 2 studies included adults 1 study included children
Health-related quality of life Scale: Short-Form 36 version 2 (higher values mean better health-related quality of life) Follow-up: 32 and 52 weeks	Physical health score: the mean score ranged across the insulin glargine groups from 50.6 to 51.8 Mental health score: the mean score ranged across the insulin glargine	Physical health score: the mean score in the insulin degludec groups was 0.04 points lower (1.21 points lower to 1.13 points higher) Mental health score: the mean score in the insulin degludec groups was 0.09	—	1042 (2)	⊕⊕⊕ very low ^b	Physical health score: MID is 2-3 points Mental health score: MID is 3 points 2 studies included adults

	groups from 49.9 to 50.4	points lower (1.03 points lower to 0.85 points higher)				
Severe hypoglycaemia (n/N)	102 per 1000	124 per 1000 (83 to 185)	RR 1.22 (0.82 to 1.82)	970 (3)	⊕⊕⊕ low ^c	2 studies included adults 1 study including children reported no child experienced severe hypoglycaemia (Urakami 2017)
Definition: hypoglycaemia requiring third party assistance (BEGIN Flex T1 ; BEGIN Young) or an event associated with impaired consciousness or seizure (Urakami 2017) Follow-up: 24 and 52 weeks						
Non-fatal myocardial infarction/stroke	See comment			970 (3)/970 (3)	⊕⊕⊕ low ^d	2 studies including adults reported 1/637 participants in the insulin degludec group vs 0/315 participants in the insulin glargine group experienced a non-fatal myocardial infarction; there were no events in 1 study including children (Urakami 2017) 2 studies including adults reported 1/637 participants in the insulin degludec group vs 0/315 in the insulin glargine group experienced cerebral ischaemia; there were no events in 1 study including children (Urakami 2017)
Definition: non-fatal myocardial infarction/cerebral ischaemia Follow-up: 24 and 52 weeks						
Severe nocturnal hypoglycaemia (n/N)	25 per 1000	35 per 1000 (15 to 83)	RR 1.39 (0.59 to 3.27)	970 (3)	⊕⊕⊕ low ^c	2 studies included adults 1 study include children
Definition: severe hypoglycaemia occurring from 22:00 to 06:59 h Follow-up: 24 - 52 weeks						
Serious adverse events (n/N)	77 per 1000	71 per 1000 (45 to 113)	RR 0.92 (0.58 to 1.46)	970 (3)	⊕⊕⊕ low ^c	2 studies included adults 1 study including children reported no child experienced a serious adverse event (Urakami 2017)
Follow-up: 24 and 52 weeks						
HbA1c (%)	The mean HbA1c ranged across the insulin glargine groups from 6.9% to 7.8%	The mean HbA1c in the insulin degludec groups was 0.1% higher (0% lower to 0.2% higher)	—	1388 (4)	⊕⊕⊕ low ^c	The 95% prediction interval ranged between -0.1% and 0.3% 3 studies included adults, 1 study included children (the test for subgroup differences did not indicate interaction)
Follow-up: 24 and 52 weeks						

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
 CI: confidence interval; CSR: clinical study report; HbA1c: glycosylated haemoglobin A1c; MID: minimal important difference; n/N: number of people experiencing an event; OR: odds ratio; RR: risk ratio; T1DM: type 1 diabetes mellitus.

Anmerkung/Fazit der Autoren

There was moderate-certainty evidence comparing insulin detemir with NPH insulin for T1DM showing a lower risk of severe hypoglycaemia in favour of insulin detemir. However, the 95% prediction interval indicated inconsistency of this result. Insulin detemir or insulin glargine compared with NPH insulin did not show benefits or harms for severe nocturnal hypoglycaemia. For all other main outcomes, with overall low risk of bias and comparing insulin analogues with each other, there were no clear differences. Data on patient-important outcomes such as health-related quality of life, macrovascular and microvascular diabetic complications were sparse or missing.

Comparing the insulin analogues detemir and glargine with NPH insulin, we are moderately confident about the results for all-cause mortality, severe (nocturnal) hypoglycaemia, SAEs and HbA1c. We are uncertain about the effects on non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke and health-related quality of life, mainly because data were sparse or there were only a few studies which did not last long enough to investigate these outcomes.

3.2 Systematische Reviews

Rezaei S et al., 2022 [5].

Efficacy and safety of insulin detemir versus glargine in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The objective of the current study is to compare the safety and efficacy of insulin glargine and insulin detemir in adults with DM1 and DM2 based on available evidence from RCTs.

Methodik

Population:

- patients diagnosed with DM1 or DM2

Intervention:

- insulin detemir

Komparator:

- insulin glargine

Endpunkte:

- efficacy outcomes namely HbA1c and FPG levels; and safety outcomes including weight gain and hypoglycemia (overall hypoglycemia, nocturnal hypoglycemia, and severe hypoglycemia).

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Scopus, and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) up to 18 August 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- JADAD Scale (Oxford quality scoring system) and the Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2).

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Finally, we included 12 RCTs for this systematic review and meta-analysis
- 9 studies in patients with DM2, 3 studies in patients with DM1
- 841 DM1 patients, of which 504 received insulin detemir and 337 received insulin glargine.

Charakteristika der Population:

- In the DM1 studies, the mean age of patients was 43.67 ± 10.20 years, 56.40% were male, and the mean duration of follow-up was 35.33 ± 16.17 weeks.

Table 1. Characteristics of the included studies.

Study	Type of diabetes	Country	Age, years, mean (SD)	Male, n (%)	Mean duration of follow-up, weeks
Meneghini et al., 2020 [20]	2	USA	59.2 (10.9)	1826(55.3)	26
Elisha et al., 2016 [21]	2	Canada	59.7 (2.7)	24 (66.7)	26
Meneghini et al., 2013 [22]	2	USA	57.3 (10.3)	113(56.5)	26
Swinnen et al., 2010 [23]	2	Netherland	58.4 (8.3)	532 (54.7)	24
Raskin et al., 2009 [24]	2	USA	55.8 (10.3)	210 (54.5)	26
Fadini et al., 2011 [25]	2	Italy	66.2 (1.8)	34 (79.1)	26
Rosenstock et al., 2008 [26]	2	UK	58.9 (9.9)	337 (57.9)	26
Hollander et al., 2008 [27]	2	UK	58.5 (11.0)	185 (58.0)	52
Bhosle et al., 2014 [28]	2	India	54.6 (7.7)	28 (70.0)	24
Renard et al., 2011 [29]	1	France	46.8 (13.7)	54 (61.4)	16
Heller et al., 2009 [30]	1	UK	42 (12.0)	248(56.0)	52
Pieber et al., 2007 [31]	1	Germany	40.46 (14.8)	164(51.3)	26

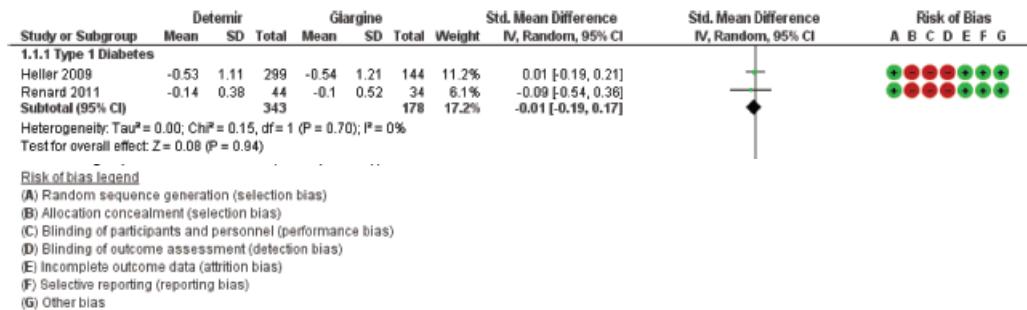
Qualität der Studien:

- Siehe Studienergebnisse für HbA1c (forest plots)

Studienergebnisse:

*Hinweis FBMed: Es werden lediglich Ergebnisse für DM1 Patient*innen dargestellt.*

HbA1c



- Figure 2. Forest plot of pooled SMD of HbA1c, comparing detemir vs. glargine. SMD, standardized mean difference.

Hypoglycemia

- The pooled RRs of hypoglycemic events were 1.00 (95% CI 0.97 to 1.04; $P = 0.78$; $I^2 = 0\%$). Based on two trials in DM1 patients (involving 763 patients).
 - one trial in DM1 patients (involving 320 patients) compared the risk of nocturnal hypoglycemia: The pooled RRs were 0.94 (95% CI 0.75 to 1.17; $P = 0.58$; $I^2 = \text{not applicable}$)
 - two trials in DM1 patients (involving 398 patients) compared the risk of severe hypoglycemia: The pooled RRs were 0.28 (95% CI 0.12 to 0.63; $P = 0.002$; $I^2 = 0\%$)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis study shows that insulin detemir and insulin glargine provide similar glycemic control in diabetic patients. We found no statistically significant differences in HbA1c and FPG values between the two insulin treatment groups. Similarly, we observed a not statistically significant difference in the overall incidence of hypoglycemia in DM1 and DM2 patients. The only statistically significant differences between groups were in the weight change in DM2 ($P = 0.01$) and severe hypoglycemia in DM1 ($P = 0.002$) variables. According to the results of our sensitivity analysis, DM2 patients achieved the same glycemic control on insulin detemir with less weight gain compared with those on insulin glargine. Collectively, our study suggests that there is no clinically considerable difference in the safety and efficacy outcomes between the two long-acting insulin analogs of detemir and glargine based on the available RCTs.

Yang Y et al., 2022 [8].

Insulin Degludec Versus Insulin Glargine on Glycemic Variability in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Fragestellung

This study aimed to determine whether insulin degludec (IDeg) or insulin glargine (IGla) was more beneficial for reducing glycemic fluctuations.

Methodik

Population:

- All diabetic patients were included, irrespective of the types of diabetes mellitus;

Intervention/Komparator:

- IDeg versus IGla

Endpunkte:

- standard deviation of blood glucose (SDBG), mean amplitude of glycemic excursions (MAGE), mean blood glucose (MBG), time in the range (TIR), mean of daily differences (MODD), the coefficient of variation (CV), area under the glucose curve (AUC), and Mvalue;

Recherche/Suchzeitraum:

- Eight common databases were searched from their inception to 30 November 2021, specifically including the Cochrane Library, PubMed, Embase, Web of Science, Chinese Biomedical Literature Database (CBM), Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP database, and Wanfang database. Besides, Clinical Trials (ClinicalTrials.gov), unpublished gray literature, and references cited in the eligible studies were also searched.

Qualitätsbewertung der Studien:

- The Cochrane Collaboration tool was used to assess the risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 studies involving 8,683 patients were included in this research.

Charakteristika der Population:

TABLE 1 | Baseline characteristics of included studies.

First author and year	Design	Country	Follow-up	Patients	Male (%)	Total cases	Sample size	Treatment		Age (years)		Disease duration (years)		Outcomes		
								IDeg	IGla	Group1	Group2	IDeg	IGla			
Yoshiko, 2016 (13)	RCT, C	Japan	8 weeks	T1DM	54%	13	13*	13*	IDeg*	IGla▲	44.9 (7.2)	44.9 (7.2)	15.5 (7.0)	15.5 (7.0)	7.8 (0.54)	7.9 (0.54)
Ryolga, 2017 (18)	RCT,O,C	Japan	24 weeks	T1DM	55%	20	10	10	IAsp + IDeg*	IGla + IGla▲	54 (16)	54 (16)	16 (8)	16 (8)	7.1 (0.9)	7.7 (0.6)
Yuki, 2019 (28)	RCT,O,C	Japan	10 days	T2DM	60%	30	15	15	IDeg*	IGla300	69.5 (11.3)	69.5 (11.3)	18.3 (11.3)	18.3 (11.3)	8.0 (1.5)	8.5 (2.2)
Tomoaki, 2015 (17)	RCT,O,M,C	Japan	8 weeks	T1DM	41%	36	17	19	IDeg*	IGla▲	57 (14)	57 (14)	18 (10)	18 (10)	7.4 (0.8)	7.4 (0.8)
Yoshimasa, 2017 (19)	RCT,O,M,P	Japan	24 weeks	T2DM	45%	43	31	12	IDeg*	IGla▲	64.0 (13.6)	64.7 (15.7)	10 (3.5)	14.5 (5.27)	8.88 (1.48)	8.84 (1.46)
Hiroshi, 2020 (27)	RCT,M,C	Japan	4 weeks	T1DM	30%	46	23	23	IDeg*	IGla300	53.3 (14.7)	53.3 (14.7)	19.4 (11.6)	19.4 (11.6)	7.6 (0.7)	7.6 (0.7)
Jun, 2019 (14)	RCT,O,P	Japan	12 days	T2DM	51%	74	36	38	IDeg100	IGla100	58.9 (10.5)	61.8 (9.4)	3.9 (4.6)	6.6 (8.2)	11.3 (1.4)	10.4 (1.9)
Yan.Han, 2020 (31)	RCT,P	China	NR	T2DM	58%	64	32	32	IAsp + IDeg*	IGla▲	52.38 (6.29)	52.54 (6.07)	10.34 (1.25)	10.29 (1.54)	9.12 (1.46)	9.07 (1.34)
LiTan, 2019 (30)	RCT,P	China	NR	T2DM	67%	86	43	43	IAsp + IDeg300	IGla300	53.3 (8.8)	53.9 (8.5)	NR (1.8)	NR (1.7)	11.2 (1.1)	11.4 (1.7)
Qing, 2020 (29)	RCT,P	China	NR	T2DM	59%	100	30	70	IAsp + IDeg300	IGla300	57.96 (8.35)	58.74 (8.41)	4.23 (1.05)	4.12 (1.03)	11.29 (1.74)	11.25 (1.85)
Ronald, 2021 (26)	RCT,O,M,C	Canada	41 weeks	T2DM	48%	498	249	249	IDeg100	IGla100	62.9 (10.0)	62.7 (9.7)	14.5 (7.0)	15.6 (8.3)	7.6 (1.0)	7.6 (1.0)
Nct, 2020 (25)	RCT,C	Mexico	6 days	T2DM	67%	12	6	6	IDeg*	IGla▲	44.1 (8.8)	44.1 (8.8)	NR (1.4)	NR (1.4)	8.2 (8.2)	8.2 (8.2)
Steven, 2017 (33)	RCT,M,D,P	America	2 years	T2DM	63%	7637	3818	3819	IDeg*	IGla100	64.9 (7.3)	65.0 (7.5)	16.6 (8.8)	16.2 (8.9)	8.4 (8.4)	8.4 (8.4)
Mizuho, 2019 (32)	RCT,O,C	Japan	8 weeks	T2DM	50%	24	12	12	IDeg*	IGla300	71.9 (5.2)	69.5 (9.5)	16.5 (9.1)	11.6 (9.1)	6.83 (0.34)	6.78 (0.33)

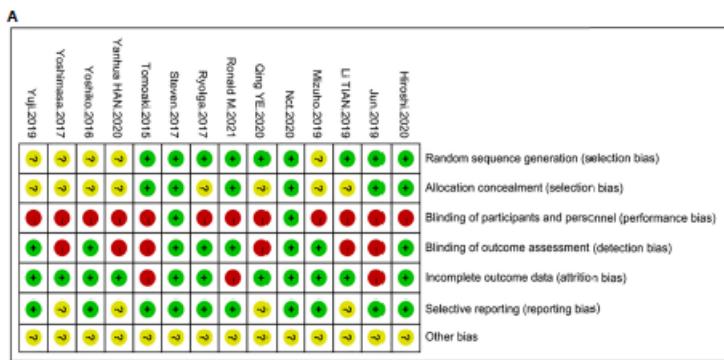
Data are shown as numbers or means (standard deviation) unless otherwise stated.

*The article did not report sample size of each group. Because it was a crossover study, all participants completed the experiment. So the values in each group are the total sample size;

*These studies did not report the type of insulin degludec; ▲These studies did not report the type of insulin glargin; NR, not report; RCT, randomized controlled trial; O, open-label; M, multicenter; C, crossover; P, parallel; D, double-blind; T1DM, type 1 diabetes mellitus; T2DM, type 2 diabetes mellitus; IDeg, insulin degludec; IGla, insulin glargin; IAsp, insulin aspart; IGla300, insulin glargin 300 U/ml; IDeg100, insulin degludec 100 U/ml; IDeg300, insulin degludec 300U/ml; IGla100, insulin glargin 100 U/ml; HbA1c, hemoglobin A1c; ①, SDBG (standard deviation of blood glucose); ②, MBG (mean blood glucose); ③, MAGE (mean amplitude of glycemic excursion); ④, AUC (area under the curve of glucose); ⑤, TIR (time in range); ⑥, CV (coefficient of variation); ⑦, MODD (mean of daily difference); ⑧, M-value.

-

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

Hinweis FBMed: Es werden lediglich Ergebnisse für DM1 Patient*innen dargestellt. Es wurde sich auf drei Endpunkte fokussiert.

Effect of Standard Deviation of Blood Glucose (SDBG)

- Two studies were conducted on patients with T1DM. One study (27) used IGla300 while the other did not specify the type of IGla (13). Patients in these two studies both had a baseline HbA1c of <9%. The pooled result did not show a significant difference between the two treatment groups (MD: 6.43, 95% CI -0.05 to 12.90, P = 0.05), with no heterogeneity (Phe = 0.49, I² = 0%)

Effect of Mean Blood Glucose (MBG)

- Three studies (13, 18, 27) were undertaken in T1DM patients with a baseline HbA1c of <9%. One study (27) used IGla300, while the other two studies (13, 18) did not report the type of IGla they used. The overall result was similar between the two interventions (MD: 3.68, 95% CI -13.83 to 21.18, $P = 0.68$), showing no significant heterogeneity ($P_{he} = 0.10$, $I^2 = 57\%$)
- in the case of the mean of FBG, the meta-analysis of two trials (17, 18) with a baseline HbA1c of <9% in T1DM showed that IDeg was more effective than IGla, which was not unknown for the type (MD: -16.25, 95% CI -29.02 to -3.47, $P = 0.01$), with no heterogeneity ($p_{he} = 0.76$, $I^2 = 0\%$)

Effect of Time in Range (TIR)

- Two studies with a baseline HbA1c of <9% were undertaken in T1DM. One (27) was compared to IGla300, and the other (18) was unknown for the type of IGla. No difference was observed in the pooled result (MD: -1.28, 95% CI -6.43 to 3.87, $P = 0.63$) and no heterogeneity was identified ($P_{he} = 0.67$, $I^2 = 0\%$)

Anmerkung/Fazit der Autoren

In people with T1DM, IDeg was related to a lower mean and SD in FBG compared to IGla. There was comparable efficacy between IDeg and IGla in MAGE, SDBG of 24 h, TIR, MBG of 24 h, CV, MODD, AUC, and M-value. In patients with T2DM, IDeg was associated with a lower mean of FBG versus IGla100. Concerning the CV of FBG, IDeg was also more stable than IGla. Moreover, IDeg achieved TIR longer than IGla100. However, compared with IGla300, IDeg showed similar efficacy in TIR. In terms of MAGE, SDBG, mean of 24 h, CV of 24 h, MODD, AUC, and M-value, there was comparable efficacy between IDeg and IGla.

In conclusion, IDeg was found to be superior to IGla in reducing fasting glucose variability in both T1DM and T2DM, but due to the limitations of the original study, it is still unclear whether IDeg is superior to both IGla100 and IGla300. Moreover, studies comparing the efficacy of IDeg and IGla in fasting glucose fluctuations are still needed. In T2DM, IDeg had a longer TIR than IGla100 but not longer than IGla300. For other indicators of blood glucose variation, including SD of 24 h, MAGE, MBG of 24 h, CV of 24 h, MODD, AUC, and M-value, no significant differences were identified between IDeg and IGla, regardless of T1DM or T2DM.

Tricco AC et al., 2021 [6].

Comparative Efficacy and Safety of Ultra-Long-Acting, Long-Acting, Intermediate-Acting, and Biosimilar Insulins for Type 1 Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Network Meta-Analysis

Fragestellung

We aimed to update our prior systematic review including biosimilars to evaluate the comparative efficacy and safety of ultra-long-/long-/intermediate-acting insulin compared to each other and biosimilar insulin.

Methodik

Population:

- Adults (≥ 16 years of age) with T1DM for any duration of time,

Intervention:

- Ultra-long-/long-/intermediate-acting basal/ bolus type of insulin therapy, with basal (taken between meals) and bolus (taken at mealtime) administered separately. [...] Bolus insulin included rapid- or short-acting insulin, while basal insulin included ultra-long, long- and intermediate-acting insulin.

Komparator:

- Ultra-long-/long-/intermediate-acting insulin, biosimilar insulin, no treatment

Endpunkte:

- Primary outcomes. *Efficacy*: glycemic control (glycated hemoglobin [A1c], FPG).
- Secondary outcomes. *Efficacy*: all-cause mortality, diabetes-related morbidity (macrovascular, microvascular), health-related quality of life. *Safety*: weight change, hypoglycemia (all-cause, serious, minor, nocturnal), incident cancer, total adverse events (AEs), serious AEs, dropouts due to AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (inception until March 27, 2019)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane ROB tool
- Cochrane EPOC ROB Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Sixty-five unique studies and 13 companion reports were included 27 and 37 studies were included in the basal insulin class and insulin class/origin/frequency analyses, respectively.

Charakteristika der Population:

- Across the included studies, sample sizes ranged from eight to 749, with a total of 14,200 patients. The proportion of females ranged from 0 to 100%, average age ranged from 23 to 54 years, average baseline A1c ranged from 7 to 10%, average body mass index (BMI) ranged from 22 to 28, and duration of T1DM ranged from 8 to 27 years

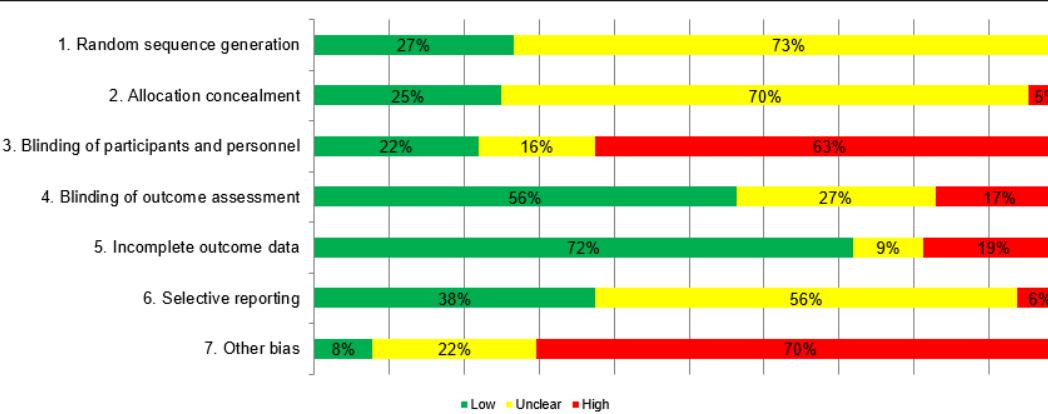
Table 2 Study, Patient, Intervention, and Outcome Characteristics

Characteristics	Number (% out of 65)
Study characteristics	
Setting	
Multi-national	23 (35.4)
Multicenter	14 (21.5)
Single center	17 (26.2)
NR/unclear	11 (16.9)
Continents	
Africa	6 (9.2)
Asia	6 (9.2)
Oceania	6 (9.2)
Europe	54 (83.1)
North America	12 (18.5)
South America	1 (1.5)
Study design	
RCTs	64 (98.5)
Parallel RCTs	41 (64.1)
Cross-over RCTs	23 (35.9)
Non-RCT	1 (1.5)
Year of publication (range)	1984 to 2018
Treatment period (range)	0.14 weeks to 104.36 weeks
Sample size (range)	8 to 749
Patient characteristics	
Mean % female (range)	40.0 (0 to 100)
Mean age, years (range)	38.4 (22.8 to 54.0)
Mean A1c, % (range)	8.0 (6.9 to 10.2)
Mean BMI, kg/m ² (range)	24.9 (21.8 to 28.0)
Mean duration of T1DM, years (range)	16.0 (8.1 to 26.9)
Intervention characteristics	
Basal class	
Basal class (basal insulin origin), basal frequency	1 (1.4)
Intermediate-acting (animal and human)	
[NPH], bid	
Intermediate-acting (animal) [NPH], NR	1 (1.4)
Intermediate-acting (human) [NPH], NR	2 (2.9)
Intermediate-acting (animal) [NPH], od	1 (1.4)
Intermediate-acting (human) [NPH], od	13 (18.6)
Intermediate-acting (human) [NPH], bid	21 (30)
Intermediate-acting (human) [NPH], qid	2 (2.9)
Intermediate-acting (animal) [Lente], NR	1 (1.4)
Intermediate-acting (human) [Lente], NR	2 (2.9)
Intermediate-acting (animal) [Lente], bid	2 (2.9)
Intermediate-acting (human) [Lente], bid	3 (4.3)
Long-acting (human) [Detemir], od	15 (21.4)
Long-acting (human) [Detemir], bid	16 (22.9)
Long-acting (human) [Glargine], od	42 (60)
Long-acting (human) [Glargine], bid	2 (2.9)
Long-acting (biosimilar) [Glargine], od	6 (4.3)
Ultra-long-acting (human) [Degludec], od	17 (24.3)
Basal class	
Intermediate-acting	46 (70.8)
Long-acting	78 (120)
Ultra-long-acting	17 (26.2)
Basal insulin type	
NPH	38 (58.5)
Lente	8 (12.3)
Glargine	50 (76.9)
Detemir	28 (43.1)
Degludec	17 (26.2)
Outcome characteristics	
A1c	51 (72.9)
AEs	46 (65.7)
FPG	42 (60)
Hypoglycemia	61 (87.1)
LY	3 (4.3)
Mortality	17 (24.3)
QALY	5 (7.1)
Quality of life	10 (14.3)
Vascular complications	16 (22.9)
Weight change	58 (82.9)

Abbreviations: A1c, glycated hemoglobin; AEs, adverse events; bid, twice a day; BMI, body mass index; FPG, fasting plasma glucose; LY, life years; NPH, neutral protamine Hagedorn; NR, not reported; od, once a day; qid, four times a day; QALY, quality-adjusted life years; RCT, randomized controlled trial; T1DM, Type I diabetes mellitus

Qualität der Studien:

- A score of unclear/high ROB was given for the majority of RCTs regarding allocation concealment (75%), blinding of participants and personnel (78%), blinding of outcome assessment (44%), incomplete outcome data (28%), selective reporting (63%), and “other” bias (e.g., funding bias, 92%):



- A single nonrandomized controlled trial was assessed using the Cochrane EPOC ROB Tool, which scored unclear for 7/9 items and high ROB for random sequence generation and incomplete outcome data

Studienergebnisse:

Hinweis FBMed: Bei der Ergebnisextraktion wurde sich auf die Vergleiche zwischen Insulinklassen fokussiert.

Table 1 List of Basal Insulin Analogues Included in the Review

Insulin class	Insulin origin	Insulin class (Origin), frequency	Generic names	Brand names
Intermediate-acting	Animal	Intermediate-acting (animal), od	NPH (Isophane insulin); Lente (Zinc insulin)	Iletin II, Insulatard MC; Monotard MC
	Animal/ human	Intermediate-acting (animal and human), bid	NPH (isophane insulin)	-
	Human	Intermediate-acting (human), od Intermediate-acting (human), bid Intermediate-acting (human), qid Intermediate-acting (human), NR	NPH (Isophane insulin); Lente (Zinc insulin)	Humulin N, Novolin N, Protaphane HM; Novolin L, Humulin L, Monotard HM
	Human	Long-acting (human), od Long-acting (human), bid	Detemir; Glargine	Levemir; Lantus
	Biosimilar	Long-acting (biosimilar), od	Glargine	Basaglar (or Abasaglar), LY2963016, MYL-1501D, Toujeo
Ultra-long-acting	Human	Ultra-long-acting (human), od	Degludec	Tresiba

Abbreviations: bid, twice a day; NPH, neutral protamine Hagedorn; NR, not reported; od, once a day; qid, four times a day

Table 4 Statistically significant treatment comparisons

Comparison description	NMA estimate (CI)
Basal insulin class analysis	
Primary efficacy outcome: A1c # 8327 patients, # 3 treatment nodes, # 25 RCTs, # 1 treatment comparison	
Long-acting insulin vs. Intermediate-acting insulin	-0.14 (-0.22 to -0.06)
Primary efficacy outcome: Fasting plasma glucose - # 7685 patients, # 3 treatment nodes, # 21 RCTs, # 2 treatment comparisons	
Long-acting insulin vs. Intermediate-acting insulin	-1.03 (-1.33 to -0.73)
Ultra-long-acting insulin vs. Intermediate-acting insulin	-1.45 (-2.12 to -0.79)
Secondary safety outcome: Weight change - # 5908 patients, # 3 treatment nodes, # 15 RCTs, # 1 treatment comparison	
Long-acting insulin vs. Intermediate-acting insulin	-0.70 (-1.08 to -0.32)
Secondary safety outcome: Major or serious hypoglycemic episodes - # 6900 patients, # 3 treatment nodes, # 16 RCTs, # 1 treatment comparison	
Long-acting insulin vs. Intermediate-acting insulin	0.63 (0.51 to 0.79)
Secondary safety outcome: Nocturnal hypoglycemic episodes - # 5423 patients, # 3 treatment nodes, # 13 RCTs, # 2 treatment comparisons	
Long-acting insulin vs. Intermediate-acting insulin	0.74 (0.58 to 0.94)
Ultra-long-acting insulin vs. Intermediate-acting insulin	0.64 (0.41 to 0.99)

Primary Outcomes.

A1c.

- For basal insulin class, NMA for the A1c outcome included 25 RCTs and 8327 patients.
- Longacting insulin had a greater A1c reduction compared to intermediate-acting insulin (MD - 0.14, 95% CI: - 0.22 to - 0.06).
- In addition, ultra-long-acting insulin had a greater A1c reduction compared to intermediate-acting insulin (MD - 0.08, 95% CI: - 0.25 to 0.10) but not long-acting insulin (MD 0.06, 95% CI: - 0.10 to 0.22).

Fasting Plasma Glucose (FPG).

- For basal insulin class, NMA for the FPG outcome included 21 RCTs, 7685 patients, and three treatment nodes.
- Long-acting insulin had a greater FPG reduction compared to intermediate-acting insulin (MD - 1.03, 95% CI: - 1.33 to - 0.73) and ultra-longacting insulin had a greater FPG reduction compared to intermediate-acting insulin (MD - 1.45, 95% CI: - 2.12 to - 0.79) and long-acting insulin (MD - 0.42, 95% CI: - 1.02 to 0.18)

Secondary Outcomes.

Weight Change.

- For basal insulin class, NMA was conducted on weight change with 15 RCTs, 5908 patients, and three treatment nodes.
- Long-acting insulin reduced weight gain compared to intermediate-acting insulin (MD - 0.70, 95% CI: - 1.08 to - 0.32).
- Ultra-long-acting insulin reduced weight gain compared to intermediate-acting insulin (MD - 0.53, 95% CI: - 1.25 to 0.18) but not long-acting insulin (MD 0.17, 95% CI: - 0.44 to 0.77).

- Four studies were removed in sensitivity analysis due to the potential for bias associated with smallstudy effects; ultra-long-acting insulin was statistically superior to intermediate-acting insulin (MD - 0.80, 95% CI: - 1.29 to - 0.32)

Major or Serious Hypoglycemia.

- For basal insulin class, NMA was conducted on the major or serious hypoglycemia outcome with 16 RCTs, 6900 patients, and three treatment nodes.
- Long-acting insulin was associated with a reduced incidence of major or serious hypoglycemic episodes compared to intermediate-acting insulin (OR 0.63, 95% CI: 0.51 to 0.79).
- Ultra-long-acting insulin reduced major or serious hypoglycemic episodes compared to intermediate-acting insulin (OR 0.71, 95% CI: 0.43 to 1.17) but not compared to long-acting insulin (OR 1.12, 95% CI: 0.71 to 1.77).

Nocturnal Hypoglycemia.

- For basal insulin class, NMA was conducted for nocturnal hypoglycemia with 13 RCTs, 5423 patients, and three treatment nodes.
- Long-acting insulin (OR 0.74, 95% CI: 0.58 to 0.94) and ultra-long-acting insulin (OR 0.64, 95% CI: 0.41 to 0.99) lowered the incidence of nocturnal hypoglycemic episodes compared to intermediate-acting insulin.
- In addition, ultra-long-acting insulin was associated with a lower risk of nocturnal hypoglycemic episodes compared to long-acting insulin (OR 0.86, 95% CI: 0.60 to 1.24).

Other Secondary Outcomes.

- No statistically significant results were found across treatment comparisons where NMA and or MA was done for the following outcomes: mortality, any vascular complications, microvascular complications, macrovascular complications, quality-of-life, all-cause hypoglycemia, minor or mild hypoglycemia, incident cancers, any AEs, serious AEs, and dropout due to AEs.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, ultra-long-acting and long-acting insulin were superior to intermediate-acting insulin. Furthermore, long-acting od is more effective than long-acting bid and ultra-long-acting od is more effective than long-acting bid for fasting blood glucose. For weight change, long-acting od was less effective than long-acting bid and long-acting bid was more effective than long-action biosimilar od.

Kommentare zum Review

- Es wurde eine nicht-randomisierte kontrollierte Studie eingeschlossen. Da nur 17 Personen in dieser Studie eingeschlossen wurden, wird das mögliche hieraus resultierende Verzerrungspotential als gering eingeschätzt.
- Bei der Ergebnisextraktion wurde sich auf die Vergleiche zwischen Insulinklassen fokussiert.

3.3 Leitlinien

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2015 [4].

Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline covers care and treatment for adults (aged 18 and over) with type 1 diabetes. It includes advice on diagnosis, education and support, blood glucose management, cardiovascular risk, and identifying and managing long-term complications.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Last updated: 29 June 2022

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- All searches were conducted in Medline, Embase and The Cochrane Library. All searches were updated on 28 August 2014.
- Weitere updates zu späteren Zeitpunkten. Siehe sonstige methodische Hinweise

LoE

Table 4: Overall quality of outcome evidence in GRADE

Level	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

GoR

- The strength of the recommendation is reflected in the wording (or example the word 'offer' was used for strong recommendations and 'consider' for weak recommendations)

Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie wurde ursprünglich im Juli 2004 publiziert. Updates wurden im August 2015, Dezember 2020, Juli 2021 und im März 2022 durchgeführt.
- "In March 2022, we reviewed the evidence and updated the recommendations on diagnosis and continuous glucose monitoring (CGM), replacing existing recommendations on diagnosis and CGM."
- "June 2022: We reviewed evidence on periodontitis in people with type 1 diabetes, and made new recommendations. These recommendations are marked [2022] 2022."

Recommendations: Insulin therapy

Insulin regimens

1.7.1 Offer multiple daily injection basal–bolus insulin regimens as the insulin injection regimen of choice for all adults with type 1 diabetes. Provide guidance on using this regimen. [2015]

1.7.2 Do not offer adults newly diagnosed with type 1 diabetes non-basal–bolus insulin regimens (that is, twice-daily mixed, basal only or bolus only). [2015]

Long-acting insulin

1.7.3 Offer twice-daily insulin detemir as basal insulin therapy for adults with type 1 diabetes. [2021]

1.7.4 Consider 1 of the following as an alternative basal insulin therapy to twice-daily insulin detemir for adults with type 1 diabetes:

- an insulin regimen that is already being used by the person if it is meeting their agreed treatment goals (such as meeting their HbA1c targets or time in target glucose range and minimising hypoglycaemia)
- once-daily insulin glargine (100 units/ml) if insulin detemir is not tolerated or the person has a strong preference for once-daily basal injections
- once-daily insulin degludec (100 units/ml) if there is a particular concern about nocturnal hypoglycaemia
- once-daily ultra-long-acting insulin such as degludec (100 units/ml) for people who need help from a carer or healthcare professional to administer injections.
- There is a risk of severe harm and death due to inappropriately withdrawing insulin from pen devices. See NHS England's patient safety alert for further information. [2021]

1.7.5 When starting an insulin for which a biosimilar is available, use the product with the lowest acquisition cost. [2021]

1.7.6 Ensure the risk of medication errors with insulins is minimised by following Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) guidance on minimising the risk of medication error with high strength, fixed combination and biosimilar insulin products, which includes advice for healthcare professionals when starting treatment with a biosimilar. [2021]

1.7.7 When people are already using an insulin for which a lower cost biosimilar is available, discuss the possibility of switching to the biosimilar. Make a shared decision with the person after discussing their preferences. [2021]

1.7.8 Consider other basal insulin regimens for adults with type 1 diabetes only if the regimens in recommendations 1.7.3 and 1.7.4 do not meet their agreed treatment goals. When choosing an alternative insulin regimen, take account of:

- the person's preferences
- comorbidities
- risk of hypoglycaemia and diabetic ketoacidosis
- any concerns around adherence
- acquisition cost. [2021]

1.7.9 When prescribing, ensure that insulins are prescribed by brand name. [2021]

Insulin pumps

1.7.10 For guidance on the use of insulin pumps for adults with type 1 diabetes, see NICE's technology appraisal guidance on continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus:

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus [online]. December 2014. London (GBR): NICE; 2008. [Zugriff: 19.07.2022]. (Technology appraisal guidance; Band TA151). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta151/resources/continuous-subcutaneous-insulin-infusion-for-the-treatment-of-diabetes-mellitus-pdf-82598309704645>.

Rapid-acting insulin

1.7.11 Offer rapid-acting insulin analogues that are injected before meals, rather than rapid-acting soluble human or animal insulins, for mealtime insulin replacement for adults with type 1 diabetes. [2015]

1.7.12 Do not advise routine use of rapid-acting insulin analogues after meals for adults with type 1 diabetes. [2015]

1.7.13 If an adult with type 1 diabetes has a strong preference for an alternative mealtime insulin, respect their wishes and offer the preferred insulin. [2015]

Mixed insulin

1.7.14 Consider a twice-daily human mixed insulin regimen for adults with type 1 diabetes if a multiple daily injection basal–bolus insulin regimen is not possible and a twice-daily mixed insulin regimen is used. [2015]

1.7.15 Consider a trial of a twice-daily analogue mixed insulin regimen if an adult using a twice-daily human mixed insulin regimen has hypoglycaemia that affects their quality of life. [2015]

Optimising insulin therapy

1.7.16 For adults with erratic and unpredictable blood glucose control (hyperglycaemia and hypoglycaemia at no consistent times), consider the following rather than changing a previously optimised insulin regimen:

- injection technique
- injection sites
- self-monitoring skills
- knowledge and self-management skills
- lifestyle
- mental health and psychosocial problems
- possible organic causes, such as gastroparesis. [2004, amended 2015]

1.7.17 Give clear guidelines and protocols ('sick-day rules') to all adults with type 1 diabetes, to help them adjust insulin doses appropriately when they are ill. [2004]

Adjuncts

1.7.18 Consider adding metformin to insulin therapy for adults with type 1 diabetes if:

- they have a BMI of 25 kg/m² or above (23 kg/m² or above for people from South Asian and related family backgrounds) and

- they want to improve their blood glucose control while minimising their effective insulin dose. In August 2015, this was an off-label use of metformin. See NICE's information on prescribing medicines. [2015]

Referral for islet or pancreas transplantation

1.9.1 For adults with type 1 diabetes who have recurrent severe hypoglycaemia that has not responded to other treatments (see the section on hypoglycaemia awareness and management), consider referral to a centre that assesses people for islet and/or pancreas transplantation. [2015]

1.9.2 Consider islet or pancreas transplantation for adults with type 1 diabetes with suboptimal diabetes control, if they have had a renal transplant

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), 2018 [1].

S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes (2. Auflage)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Mit der Erstellung und Aktualisierung dieser Leitlinien verfolgen die Autoren die folgenden Ziele:

1. Die Rate diabetesassozierter Komplikationen und diabetesassozierter Folgeschäden zu senken. Hierbei wird erstmals auch die Diagnostik und Behandlung von Lipodystrophien beschrieben.
2. Die Lebensqualität von Menschen mit Typ-1-Diabetes zu verbessern.
3. Zu einer angemessenen Versorgung von Menschen mit Typ-1-Diabetes im Krankenhaus sowohl auf Normalstationen als auch auf Intensivstationen beizutragen. Insbesondere sollte die Implementierung sicherer Protokolle zum Schutz vor Hypoglykämien bei intravenöser Insulintherapie gefördert werden.
4. Eine korrekte Behandlung von Akutkomplikationen sicherzustellen und damit das Risiko von Komplikationen aufgrund der Behandlung zu senken.
5. Die adäquate Schulung von Menschen mit Typ-1-Diabetes besonders im ambulanten Bereich stärker zu verankern.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Die Grundlage für die Aktualisierung der Leitlinie bildete die bestehende Leitlinie sowie insgesamt 6 neue systematische Literaturrecherchen zu priorisierten Themen. Ausführliche Informationen zu den einzelnen Recherchen können dem Methodenreport zu dieser Leitlinie entnommen werden. Weiterhin wurden Publikationen berücksichtigt, die den Autoren und Beteiligten bekannt waren, sowie Publikationen, die in Literaturdatenbanken durch Freihandsuche oder in Literaturverzeichnissen bekannter Publikationen identifiziert wurden. Sowohl die Inhalte der eingeschlossenen Leitlinien als auch die Ergebnisse der berücksichtigten Studien zu den priorisierten Themen wurden in Evidenztabellen extrahiert.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;

- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu (Die letzte inhaltliche Überarbeitung erfolgte am 28. März 2018. Die Leitlinie behält ihre Gültigkeit bis März 2023).

Recherche/Suchzeitraum:

- Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach Primärstudien und systematischen Reviews in den Datenbanken Medline (via Pubmed) und Embase (via Embase) durchgeführt. Außerdem wurde in CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), CDSR (Cochrane Database of Systematic Reviews) und DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects) über die Cochrane Library gesucht.
- Suchzeitraum: bis 09.2016

LoE

Tabelle 1: Bewertung der publizierten Literatur gemäß ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft nach Evidenzklassen

Evidenzklassen (EK)	
Ia	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisation
IIb	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, nicht randomisierten und nicht kontrollierten klinischen Studie, z. B. Kohortenstudie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller, deskriptiver Studien, wie z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien
IV	Evidenz aufgrund von Berichten der Experten-Ausschüsse oder Expertenmeinungen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

Die aufgeführte Evidenzklassifizierung wird in den Evidenztabellen als „Evidenzniveau DDG“ geführt.

Tabelle 2: Evidenzbewertung nach SIGN

Grading system for recommendations in evidence based guidelines – Levels of evidence	
1++	<i>High quality metaanalyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias</i>
1+	<i>Well conducted metaanalyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias</i>
1-	<i>Metaanalyses, systematic reviews or RCTs, or RCTs with a high risk of bias</i>
2++	<i>High quality systematic reviews of casecontrol or cohort studies or High quality casecontrol or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal</i>
2+	<i>Well conducted casecontrol or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal</i>
2-	<i>Casecontrol or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal</i>
3	<i>Nonanalytic studies, eg case reports, case series</i>
4	<i>Expert opinion</i>

GoR

Die Nomenklatur und Graduierung der Empfehlungen wurde entsprechend dem Vorgehen bei Nationalen Versorgungsleitlinien [Bundesärztekammer 2017, EK IV] angewandt.

Tabelle 3: Empfehlungsgraduierung

Nomenklatur	Beschreibung	Empfehlungsgrad
Soll	Starke Empfehlung	A
Sollte	Empfehlung	B
Kann	offen	0

Empfehlungen: Therapie des Typ-1-Diabetes

Insulintherapie

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>4-1</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes beeinflussen folgende Faktoren die adäquate Insulinersatztherapie:</p> <ol style="list-style-type: none"> das Ausmaß des Insulindefizits; die individuelle Insulinempfindlichkeit unter Berücksichtigung von BMI (Body Mass Index), körperlicher Aktivität, Vorliegen weiterer Erkrankungen und Einnahme von Medikamenten; die Pharmakokinetik und -dynamik der verwendeten Insulinpräparate (siehe dort); die Nahrungszufuhr. <p>[Arai 2008, EK III; Muis 2006, EK III] (starker Konsens)</p>	Statement
<p>4-2</p> <p>Die intensivierte Insulintherapie sollte der Behandlungsstandard bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sein.</p> <p>[Boer 2008, EK Ib und EK IIa; Cleary 2006, EK III; DCCT Research Group 1993, EK Ib; Nathan 2005, EK IIb; Wang 1993, EK Ib; White 2008, EK III] (starker Konsens)</p>	B
<p>4-3</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes soll die Insulintherapie im Rahmen einer strukturierten Diabetesbetreuung erfolgen. Ebenso soll die Schulung strukturiert erfolgen.</p> <p>[Bundesärztekammer (BÄK) 2012, EK IV; DCCT Research Group 1993, EK Ib] (starker Konsens)</p>	A
<p>4-4</p> <p>Zur Therapie von Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen Humaninsuline (Normalinsulin oder Humaninsuline mit Verzögerungsprinzip) oder Insulinanaloga (kurzwirksame oder langwirksame) eingesetzt werden.</p> <p>[Ashwell 2008, EK Ib; Bühn 2016; Hermansen 2004, EK Ib; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2010, EK Ia; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2007, EK Ia; Monami 2009, EK Ia; Mullins 2007, EK Ia; Singh 2009, EK Ia] (starker Konsens)</p>	A
<p>4-5</p> <p>Werden strenge Therapieziele angestrebt, ist der Einsatz kurzwirksamer und langwirksamer Insulinanaloga im Vergleich zu Normalinsulinen mit Vorteilen hinsichtlich HbA1c-Absenkung sowie dem Risiko für Hypoglykämien assoziiert.</p> <p>[Bühn 2016; Fullerton 2016, EK Ia/LoE 1++; Vardi 2008, EK Ia/LoE 1+] (starker Konsens)</p>	Statement

CSII/rtCGM

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>4-10</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sollte der Einsatz einer Insulinpumpentherapie bei Nichterreichen der individuellen Therapieziele unter intensivierter Insulintherapie überprüft werden.</p> <p>[Bolli 2009, EK Ib; Fatourechi 2009, EK Ia; Jeitler 2008, EK Ia; Pickup 2008, EK IIb; Retnakaran 2004, EK Ia] (starker Konsens)</p>	B
<p>4-11</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sollte bei häufigen Hypoglykämien bzw. bei rezidivierenden schweren Hypoglykämien unter intensivierter Insulintherapie der Einsatz einer Insulinpumpentherapie überprüft werden.</p> <p>[Pickup 2008, EK IIb; Steineck 2015, EK IIb] (starker Konsens)</p>	B
<p>4-12</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes kann eine Insulinpumpentherapie bei folgenden Konstellationen angeboten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei häufig unregelmäßigem Tagesablauf, z. B. Schichtarbeit, Tätigkeiten mit varierender körperlicher Aktivität, Probleme bei der Durchführung einer klassischen ICT/Spritzentherapie (unter anderem zur Verbesserung der Lebensqualität); [Barnard 2007, EK Ia; Hoogma 2006, EK Ib]; • bei geplanter Schwangerschaft (Beginn präkonzeptionell) bzw. zu Beginn einer Schwangerschaft; • bei geringem Insulinbedarf Expertenkonsens EK IV; • bei unzureichender glykämischer Kontrolle der Stoffwechselleage unter ICT, z. B. Dämmerungsphänomen. <p>[Chen 2007, EK IIb; Cypryk 2008, EK IIb; Farrar 2007, EK Ia; Gimenez 2007, EK III; Mukhopadhyay 2007, EK Ia] (starker Konsens)</p>	0
<p>4-13</p> <p>Voraussetzungen für den Beginn einer Insulinpumpentherapie bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beherrschung einer intensivierten Insulintherapie durch den Patienten; • die Sicherstellung der Betreuung durch eine qualifizierte diabetologische Einrichtung mit entsprechender Erfahrung in der Anwendung von Insulinpumpen; • Schulung zur Insulinpumpentherapie durch ein ausgebildetes Schulungsteam. <p>Expertenkonsens (starker Konsens)</p>	Statement

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>4-14</p> <p>Selbstmanagement mithilfe rtCGM oder iscCGM (FGM) sollte angeboten werden, wenn individuelle Therapieziele nicht erreicht werden.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p> <p>Zu rtCGM liegt Evidenz für folgende Endpunkte vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Senkung des HbA1c <ul style="list-style-type: none"> [Battelino 2012, EK Ia; Battelino 2011, EK Ia; Beck 2017, EK Ia; Langeland 2012, EK Ia; Little 2014, EK Ia; Tumminia 2015, EK Ia]; • Reduktion von Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien <ul style="list-style-type: none"> [Battelino 2012, EK Ia; Battelino 2011, EK Ia; Beck 2017, EK Ia; Langeland 2012, EK Ia; Little 2014, EK Ia; Tumminia 2015, EK Ia]; • Systeme mit Basalratenabschaltung reduzieren die Rate an Hypoglykämien weiter. <ul style="list-style-type: none"> [Bergenstal 2013, EK Ib]; • Je größer die Adhärenz zur Nutzung eines solchen Systems, desto größer der Benefit der Anwender. <ul style="list-style-type: none"> [Pickup 2011, EK Ia]; • bei Schwangeren: Verbesserung des neonatalen Outcomes <ul style="list-style-type: none"> [Feig 2017, EK Ib]; • Verbesserung der Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> [Polonsky 2017, EK Ib]. <p>Zu iscCGM (FGM) liegt Evidenz für folgende Endpunkte vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion von Hypoglykämien <ul style="list-style-type: none"> [Bolinder 2016, EK Ib]; • Verbesserung der Behandlungszufriedenheit <ul style="list-style-type: none"> [Bolinder 2016, EK Ib]. <p>Um die Vorteile eines rtCGM/iscCGM-Systems effektiv nutzen zu können, bedarf es einer adäquaten Schulung und regelmäßigen diabetologischen Betreuung durch in der Nutzung dieser Systeme versierte Diabetestteams.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	<p>B</p> <p>Statement</p>

Ernährung

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>4-15 Für Menschen mit Typ-1-Diabetes ist weder eine spezifische Ernährungsform oder Diät noch sind spezifische „Diät-Lebensmittel“ erforderlich. Für sie gelten die allgemeinen Empfehlungen hinsichtlich einer gesunden Kost.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	Statement
<p>4-16 Die Beratung von Menschen mit Typ-1-Diabetes soll folgende besondere Komponenten umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glukosewirksamkeit von Kohlenhydraten, Fetten und Eiweißen. <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	A
<p>4-17 Zur Begrenzung der Proteinaufnahme bei Menschen mit Typ-1-Diabetes wird auf die entsprechende Leitlinie verwiesen.</p> <p>Zur Begrenzung oder gesteigerten Proteinzufuhr als Teil einer spezifischen Diabetes-Kost liegen widersprüchliche Aussagen hinsichtlich der Nutzen-/Schadensbilanz vor. Allenfalls bei bestehenden Nierenerkrankungen kann unter wenigen spezifischen Umständen eine Beschränkung der täglichen Eiweißzufuhr sinnvoll sein.</p> <p><i>[Pfeiffer 2015, EK IV]</i></p>	Statement
<p>4-18 Menschen mit Typ-1-Diabetes sollten, wie auch für die Allgemeinbevölkerung empfohlen, die Menge des Alkoholgenusses begrenzen (in der Regel Frauen 10 g Alkohol am Tag, Männer 20 g am Tag). Im Besonderen sollte darauf hingewiesen werden, dass bei Genuss größerer Alkoholmengen</p> <ul style="list-style-type: none"> • das Risiko für schwere, insbesondere nächtliche Hypoglykämien ansteigt und • dieses Risiko durch Nahrungsaufnahme während der Zeit des Alkoholgenusses reduziert wird. <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	B

Schulung/strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>4-19</p> <p>Jedem Menschen mit Typ-1-Diabetes mellitus sollen strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme sowie gegebenenfalls wichtigen Bezugspersonen (z. B. An- und Zugehörigen) unmittelbar nach Diagnosestellung des Diabetes und regelmäßig im Verlauf der Erkrankung als unverzichtbarer Bestandteil der Diabetesbehandlung angeboten werden.</p> <p>[DAFNE Study Group 2002, EK Ib; Ehrmann 2016, EK IIb; Hermanns 2013, EK Ib; McIntyre 2010, EK IIb; Mühlhauser 1987, EK IIa; Plank 2004, EK IIb] (starker Konsens)</p>	A
<p>4-20</p> <p>Menschen mit Typ-1-Diabetes und Problemen im Zusammenhang mit Hypoglykämien (z. B. Hypoglykämiewahrnehmungsstörung, rezidivierende schwere Hypoglykämien) sollte ein Schulungs- und Behandlungsprogramm zur Verbesserung der Wahrnehmung und des Umgangs mit Hypoglykämien angeboten werden.</p> <p>[Broers 2002, EK IIb; Cox 1995, EK IIb; Cox 1994, EK IIb; Cox 2001, EK IIb; Hermanns 2010, EK Ib; Hermanns 2007, EK Ib; Kinsley 1999, EK Ib; Schachinger 2005, EK Ib; Yeoh 2015, EK I] (starker Konsens)</p>	B
<p>4-21</p> <p>Wiederholungs-, Refresher- und Ergänzungsschulungen sowie problemorientierte Schulungen sollten bei Menschen mit Typ-1-Diabetes bei besonderen Problemen bei der Umsetzung der Diabetestherapie, dem Nichtenreichen bedeutsamer Therapieziele (z. B. glykämischer Kontrolle, Vermeidung von Hypoglykämien, Ketoazidosen), dem Auftreten von Folge- und Begleiterkrankungen, die besondere Kenntnisse und Fähigkeiten des Patienten erfordern sowie bei bedeutsame Motivationsprobleme bei der Durchführung der Diabetestherapie angeboten werden.</p> <p>[Bundesärztekammer (BÄK) 2012, EK IV] (starker Konsens)</p>	B

Orale Antidiabetika bei Typ-1-Diabetes

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>5-10</p> <p>Für das alleinige Therapieziel Verbesserung der glykämischen Kontrolle sollte der zusätzliche Einsatz von Metformin bei Menschen mit Typ-1-Diabetes nicht erfolgen.</p> <p>[Petrie 2017, EK Ib/LoE 1-] (starker Konsens)</p>	B

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>5-11</p> <p>Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes, bei welchen kardiovaskuläre Risikofaktoren und ein Übergewicht/Adipositas vorliegen, kann die zusätzliche Gabe von Metformin wegen vorteilhafter Effekte auf das LDL-Cholesterin, das Körpergewicht sowie auf Surrogatparameter der Arteriosklerose erwogen werden. Der Zulassungsstatus von Metformin ist zu beachten.</p> <p><i>Expertenkonsens (starker Konsens)</i></p>	0

Vergleich von Pankreas- und Inseltransplantation

Empfehlungen	Empfehlungsgrad
<p>6-1</p> <p>Bei allen Patienten mit Typ-1-Diabetes und (prä-)terminaler Niereninsuffizienz sollte die Möglichkeit einer kombinierten Pankreas-Nierentransplantation geprüft werden.</p> <p><i>[Gandhi 2008, EK Ia; Gandhi 2008, EK Ia; Huang 2011, EK Ib; Huurman 2007, EK Ib; Pescovitz 2009, EK Ib; Raz 2007, EK Ib; Schloot 2007, EK Ib; Walter 2009, EK Ib; Wiseman 2013, EK Ib] (starker Konsens)</i></p>	B
<p>6-2</p> <p>Bei allen Patienten mit Typ-1-Diabetes und schwerer metabolischer Instabilität mit Hypoglykämien und/oder Hypoglykämiewahrnehmungsstörung sollten zunächst die konservativen Möglichkeiten der Therapieoptimierung einschließlich technischer Hilfsmittel ausgeschöpft und bei Versagen die Optionen einer Betazellersatztherapie (Insel- oder Pankreastransplantation) geprüft werden.</p> <p><i>[Barrou 1994, EK III; Choudhary 2015, EK IV; Kendall 1997, EK III; Paty 2001, EK III; Pedersen-Bjergaard 2004, EK III; Rickels 2015, EK III] (starker Konsens)</i></p>	B

Referenzen aus Leitlinien

- Arai K, Yokoyama H, Okuguchi F, et. al. Association between body mass index and core components of metabolic syndrome in 1486 patients with type 1 diabetes mellitus in Japan (JDDM 13). Endocr. J 2008; 55(6):1025–32, EK III.
- Barrou Z, Seaquist ER, Robertson RP. Pancreas transplantation in diabetic humans normalizes hepatic glucose production during hypoglycemia. Diabetes 1994; 43(5):661–6, EK III.
- Battelino T, Conget I, Olsen B, et. al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. Diabetologia 2012; 55(12):3155–62, EK Ia.
- Battelino T, Phillip M, Bratina N, et. al. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. Diabetes Care 2011; 34(4):795–800, EK Ia.
- Beck RW, Riddleworth T, Ruedy K, et. al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. JAMA 2017; 317(4):371–8, EK Ia.
- Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et. al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. N Engl J Med 2013; 369(3):224–32, EK Ib.
- Boer I de, Kestenbaum B, Rue TC, et. al. Insulin therapy, hyperglycemia, and hypertension in type 1 diabetes mellitus. Arch. Intern Med 2008; 168(17):1867–73, EK Ib und EK IIa.
- Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, et. al. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. Lancet 2016; 388(10057):2254–63, EK Ib.

- Bolli GB, Kerr D, Thomas R, et. al. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care* 2009; 32(7):1170–6, EK Ib.
- Broers S, Le Cessie S, van Vliet KP, et. al. Blood Glucose Awareness Training in Dutch Type 1 diabetes patients. Short-term evaluation of individual and group training. *Diabet. Med* 2002; 19(2):157–61, EK IIb.
- Bühn S, Breuing J, Mathes T, et. al. Evidenzbericht zu ausgewählten Rechercheaufträgen im Rahmen der S3-Leitlinie "Therapie des Typ-1-Diabetes". Witten / Herdecke: IFOM - Institut für Forschung in der Operati-ven Medizin (Universität Witten/Herdecke); 2016.
- Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Diabetes – Strukturierte Schulungsprogramme – Langfassung, 1. Auflage. Version 4; 2012. Available from: <http://www.dmschulung.versorgungsleitlinien.de> [cited 2017-11-04], EK IV.
- Chen R, Ben-Haroush A, Weismann-Brenner A, et. al. Level of glycemic control and pregnancy outcome in type 1 diabetes: a comparison between multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusions. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(4):404–5, EK IIb.
- Choudhary P, Rickels MR, Senior PA, et. al. Evidence-informed clinical practice recommendations for treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia. *Diabetes Care* 2015; 38(6):1016–29, EK IV.
- Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, et. al. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes* 2006; 55(12):3556–65, EK III.
- Cox D, Gonder-Frederick L, Polonsky W, et. al. A multicenter evaluation of blood glucose awareness training-II. *Diabetes Care* 1995; 18(4):523–8, EK IIb.
- Cox DJ, Gonder-Frederick L, Julian DM, et. al. Long-term follow-up evaluation of blood glucose awareness training. *Diabetes Care* 1994; 17(1):1–5, EK IIb.
- Cox DJ, Gonder-Frederick L, Polonsky W, et. al. Blood glucose awareness training (BGAT-2): long-term benefits. *Diabetes Care* 2001; 24(4):637–42, EK IIb.
- Cypryk K, Kosinski M, Kaminska P, et. al. Diabetes control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes treated during pregnancy with continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily insulin injections. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118(6):339–44, EK IIb.
- DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325(7367):746, EK Ib.
- DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329(14):977–86, EK Ib.
- Ehrmann D, Bergis-Jurgan N, Haak T, et. al. Comparison of the Efficacy of a Diabetes Education Pro-gramme for Type 1 Diabetes (PRIMAS) in a Randomised Controlled Trial Setting and the Effectiveness in a Routine Care Setting: Results of a Comparative Effectiveness Study. *PLoS One* 2016; 11(1):e0147581, EK IIb.
- Farrar D, Tuffnell DJ, West J. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3):CD005542, EK Ia.
- Fatourechi MM, Kudva YC, Murad MH, et. al. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(3):729–40, EK Ia.
- Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et. al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): A multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* 2017, EK Ib.
- Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, et. al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (6):CD012161, EK Ia/LoE 1++.
- Gandhi GY, Murad MH, Flynn DN, et. al. Immunotherapeutic agents in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69(2):244–52, EK Ia.
- Hermanns N, Kulzer B, Ehrmann D, et. al. The effect of a diabetes education programme (PRIMAS) for people with type 1 diabetes: Results of a randomized trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 102(3):149–57, EK Ib.
- Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M, et. al. Long-term effect of an education program (HyPOS) on the incidence of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(3):e36, EK Ib.
- Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M. Problemspezifische Patientenschulung. Übersicht zu einem wesentlichen Bestandteil der Diabetestherapie. *Diabetologe* 2008; 4(5):361–7, EK III.
- Hermanns N, Kulzer B, Kubiak T, et. al. The effect of an education programme (HyPOS) to treat hypoglycaemia problems in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res. Rev* 2007; 23(7):528–38, EK Ib.
- Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, et. al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47(4):622–9, EK Ib.

- Huang E, Wiseman A, Okumura S, et. al. Outcomes of Preemptive Kidney With or Without Subsequent Pancreas Transplant Compared With Preemptive Simultaneous Pancreas/Kidney Transplantation. *Transplantation* 2011; 92(10):1115–22, EK Ib. Huurman VA, Decochez K, Mathieu C, et. al. Therapy with the hsp60 peptide DiaPep277 in C-peptide positive type 1 diabetes patients. *Diabetes Metab Res. Rev* 2007; 23(4):269–75, EK Ib.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Auftrag A05-01. Version 1.0; 2010.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Auftrag A05-02. Version 1.0; 2007. Available from: http://www.iqwig.de/download/A05_02_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_1.pdf.
- Jeitler K, Horvath K, Berghold A, et. al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008; 51(6):941–51, EK Ia
- Kendall DM, Rooney DP, Smets YF, et. al. Pancreas transplantation restores epinephrine response and symptom recognition during hypoglycemia in patients with long-standing type I diabetes and autonomic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46(2):249–57, EK III.
- Kinsley BT, Weinger K, Bajaj M, et. al. Blood glucose awareness training and epinephrine responses to hypoglycemia during intensive treatment in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(7):1022–8, EK Ib.
- Langeland LBL, Salvesen O, Selle H, et. al. Short-term continuous glucose monitoring: effects on glucose and treatment satisfaction in patients with type 1 diabetes mellitus; a randomized controlled trial. *Int J Clin Pract* 2012; 66(8):741–7, EK Ia.
214. Langendam M, Luij YM, Hooft L, et. al. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1:CD008101, EK Ia/LoE 1+.
- Little SA, Leelarathna L, Walkinshaw E, et. al. Recovery of hypoglycemia awareness in long-standing type 1 diabetes: a multicenter 2 × 2 factorial randomized controlled trial comparing insulin pump with multiple daily injections and continuous with conventional glucose self-monitoring (HypoCOMPASS). *Diabetes Care* 2014; 37(8):2114–22, EK Ia.
- McIntyre HD, Knight BA, Harvey DM, et. al. Dose adjustment for normal eating (DAFNE) - an audit of outcomes in Australia. *Med J Aust* 2010; 192(11):637–40, EK IIb.
- Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab* 2009; 11(4):372–8, EK Ia.
- Mühlhauser I, Bruckner I, Berger M, et. al. Evaluation of an intensified insulin treatment and teaching programme as routine management of type 1 (insulin-dependent) diabetes. The Bucharest-Dusseldorf Study. *Diabetologia* 1987; 30(9):681–90, EK IIa.
- Muis MJ, Bots ML, Bilo HJ, et. al. Determinants of daily insulin use in Type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2006; 20(6):356–60, EK III.
- Mukhopadhyay A, Farrell T, Fraser RB, et. al. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(5):447–56, EK Ia.
- Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, et. al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007; 29(8):1607–19, EK Ia.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et. al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353(25):2643–53, EK IIb.
- Paty BW, Lanz K, Kendall DM, et. al. Restored hypoglycemic counterregulation is stable in successful pancreas transplant recipients for up to 19 years after transplantation. *Transplantation* 2001; 72(6):1103–7, EK III.
- Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, et. al. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: Influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res. Rev* 2004; 20(6):479–86, EK III.
- Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, et. al. Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of beta-cell function. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(22):2143–52, EK Ib.
- Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et. al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(8):597–609, EK Ib/LoE 1-.
- Pfeiffer; Gebauer, S.; Rubin, D.; Schulze, M.; Buchholz, G.; Klein, H. Ernährungsempfehlungen zur Behandlung des Ernährungsempfehlungen zur Behandlung des Diabetes mellitus – Empfehlungen zur Proteinzufluss; 2015. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-025I_S3_Diabetes_mellitus_Empfehlungen_Proteinzufluss_2015-10.pdf [cited 2017-11-24], EK IV.

- Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011; 343:d3805, EK Ia.
- Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet. Med* 2008; 25(7):765–74, EK IIb.
- Plank J, Köhler G, Rakovac I, et. al. Long-term evaluation of a structured outpatient education programme for intensified insulin therapy in patients with Type 1 diabetes: A 12-year follow-up. *Diabetologia* 2004; 47(8):1370–5, EK IIb.
- Polonsky WH, Hessler D, Ruedy KJ, et. al. The Impact of Continuous Glucose Monitoring on Markers of Quality of Life in Adults With Type 1 Diabetes: Further Findings From the DIAMOND Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2017; 40(6):736–41, EK Ib.
- Raz I, Avron A, Tamir M, et. al. Treatment of new-onset type 1 diabetes with peptide DiaPep277 is safe and associated with preserved beta-cell function: extension of a randomized, double-blind, phase II trial. *Diabetes Metab Res. Rev* 2007; 23(4):292–8, EK Ib.
- Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, et. al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. *Diabetes Care* 2004; 27(11):2590–6, EK Ia.
- Rickels MR, Fuller C, Dalton-Bakes C, et. al. Restoration of Glucose Counterregulation by Islet Transplantation in Long-standing Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2015; 64(5):1713–8, EK II
- Schachinger H, Hegar K, Hermanns N, et. al. Randomized controlled clinical trial of Blood Glucose Awareness Training (BGAT III) in Switzerland and Germany. *J Behav Med* 2005; 28(6):587–94, EK Ib.
- Schloot NC, Meierhoff G, Lengyel C, et. al. Effect of heat shock protein peptide DiaPep277 on beta-cell function in paediatric and adult patients with recent-onset diabetes mellitus type 1: two prospective, randomized, double-blind phase II trials. *Diabetes Metab Res. Rev* 2007; 23(4):276–85, EK Ib.
- Singh SR, Ahmad F, Lal A, et. al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180(4):385–97, EK Ia.
- Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, et. al. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18,168 people with type 1 diabetes: observational study. *BMJ* 2015; 350:h3234, EK IIb.
- Tumminia A, Crimi S, Sciacca L, et. al. Efficacy of real-time continuous glucose monitoring on glycaemic control and glucose variability in type 1 diabetic patients treated with either insulin pumps or multiple insulin injection therapy: a randomized controlled crossover trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2015; 31(1):61–8, EK Ia.
- Vardi M, Jacobson E, Nini A, et. al. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3):CD006297, EK Ia/LoE 1+.
- Walter M, Philotheou A, Bonnici F, et. al. No effect of the altered peptide ligand NBI-6024 on beta-cell residual function and insulin needs in new-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(11):2036–40, EK Ib.
- Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type 1 diabetes. *Lancet* 1993; 341(8856):1306–9, EK Ib.
- White NH, Sun W, Cleary PA, et. al. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol.* 2008; 126(12):1707–15, EK III.
- Wiseman AC, Huang E, Kamgar M, et. al. The impact of pre-transplant dialysis on simultaneous pancreas-kidney versus living donor kidney transplant outcomes: A Single Institution Experience. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(4):1047–58, EK III.
- Yeoh E, Choudhary P, Nwokolo M, et. al. Interventions That Restore Awareness of Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care* 2015; 38(8):1592–609, EK I.

Diabetes Canada, 2018 [2].

Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada

Zielsetzung/Fragestellung

The guidelines are meant to improve the quality of care and healthcare outcomes of Canadians living with diabetes. A primary purpose is to address clinical care gaps that exist, i.e. discrepancies between evidence-based knowledge and day-to-day clinical practice.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, CINAHL, the Cochrane Central Register of Trials, and PsycINFO
- For topics that were covered in the 2013 Clinical Practice Guidelines, the literature searches focused on new evidence published since those guidelines, including literature published in September 2013 or later. For new topics, the search time frame included the literature published since 1990 or earlier where relevant.

LoE

Studies of treatment and prevention

Level 1A	Systematic overview or meta-analysis of high-quality RCTs
	a) Comprehensive search for evidence
	b) Authors avoided bias in selecting articles for inclusion
	c) Authors assessed each article for validity
	d) Reports clear conclusions that are supported by the data and appropriate analyses
	OR
	Appropriately designed RCT with adequate power to answer the question posed by the investigators
	a) Patients were randomly allocated to treatment groups
	b) Follow up at least 80% complete
	c) Patients and investigators were blinded to the treatment*
	d) Patients were analyzed in the treatment groups to which they were assigned
	e) The sample size was large enough to detect the outcome of interest
Level 1B	Non-randomized clinical trial or cohort study with indisputable results
Level 2	RCT or systematic overview that does not meet Level 1 criteria
Level 3	Non-randomized clinical trial or cohort study; systematic overview or meta-analysis of level 3 studies
Level 4	Other

GoR

Table 2

Criteria for assigning grades of recommendations for clinical practice

Grade	Criteria
Grade A	The best evidence was at Level 1
Grade B	The best evidence was at Level 2
Grade C	The best evidence was at Level 3
Grade D	The best evidence was at Level 4 or consensus

Recommendations: Glycemic Management in Adults With Type 1 Diabetes

1. In adults with type 1 diabetes, basal-bolus injection therapy or CSII as part of an intensive diabetes management regimen should be used to achieve glycemic targets [Grade A, Level 1A (2)].
2. In adults with type 1 diabetes using basal-bolus injection therapy or CSII, rapid-acting insulin analogues should be used in place of regular insulin to improve A1C and to minimize the risk of hypoglycemia [Grade B, Level 2 (30,32) for basal-bolus injection therapy; Grade B, Level 2 (66,67) for lispro in CSII; Grade B, Level 2 (65) for aspart in CSII; Grade D, Consensus, for glulisine in CSII] and to achieve postprandial BG targets [Grade B, Level 2 (32) for basal-bolus injection therapy; Grade B, Level 2 (66) for CSII].
3. In adults with type 1 diabetes on basal-bolus injection therapy:
 - a. A long-acting insulin analogue may be used in place of NPH to reduce the risk of hypoglycemia [Grade B, Level 2 for detemir (7,50); Grade B, Level 2 for glargine U-100 (4,5,51); Grade D, Consensus for degludec and glargine U-300], including nocturnal hypoglycemia [Grade B, Level 2 (7) for detemir; Grade B, Level 2 (4) for glargine U-100; Grade D, Consensus for degludec, and glargine U-300].
 - b. Degludec may be used instead of detemir or glargine U-100 to reduce nocturnal hypoglycemia [Grade B, Level 2 (24) compared to detemir; Grade C, Level 3 (20) compared to glargine U-100].
4. All individuals with type 1 diabetes and their support persons should be counselled about the risk and prevention of hypoglycemia, and risk factors for severe hypoglycemia should be identified and addressed [Grade D, Consensus].
5. In adults with type 1 diabetes and hypoglycemia unawareness, the following nonpharmacological strategies may be used to reduce the risk of hypoglycemia:
 - a. A standardized education program targeting rigorous avoidance of hypoglycemia while maintaining overall glycemic control [Grade A, Level 1A (59)]
 - b. Increased frequency of SMBG, including periodic assessment during sleeping hours [Grade D, Consensus]
 - c. CGM with high sensor adherence in those using CSII [Grade C, Level 3 (98)]
 - d. Less stringent glycemic targets with avoidance of hypoglycemia for up to 3 months [Grade C, Level 3 (15,16)].
6. In adults with type 1 diabetes on basal-bolus injection therapy who are not achieving glycemic targets, CSII with or without CGM may be used to improve A1C [Grade B, Level 2 (77,78) with CGM; Grade B, Level 2 (73–75) without CGM].
7. In adults with type 1 diabetes,
 - a. CSII may be used instead of basal-bolus injection therapy to improve treatment satisfaction [Grade C, Level 3 (70)]
 - b. CSII plus CGM may be used instead of basal-bolus injection therapy or CSII with SMBG to improve quality of life, treatment satisfaction and other health-quality-related outcomes [Grade B, Level 2 (77,84)].
8. Adults with type 1 diabetes on CSII should undergo periodic evaluation to determine whether continued CSII is appropriate [Grade D, Consensus].
9. In adults with type 1 diabetes and an A1C at or above target, regardless of insulin delivery method used, CGM with high sensor adherence may be used to improve or maintain A1C [Grade B, Level 2 (97)] without increasing hypoglycemia [Grade C, Level 3 (97)].

10. In adults with type 1 diabetes experiencing nocturnal hypoglycemia and using CSII and CGM, SAP (sensor augmented pump) with low glucose suspend may be chosen over SAP alone to reduce nocturnal hypoglycemia [Grade B, Level 2 (80)].

Referenzen aus Leitlinien

2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, 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;329:977–86.
4. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, et al. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:639–43.
5. Marra LP, Araujo VE, Silva TB, et al. Clinical effectiveness and safety of analog glargine in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Ther* 2016;7:241–58.
7. Agesen RM, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, et al. Effect of insulin analogues on frequency of non-severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to severe hypoglycaemia: the HypoAna trial. *Diabetes Metab* 2016;42:249–55.
15. Dailey G, Lavernia F. A review of the safety and efficacy data for insulin glargine 300units/ml, a new formulation of insulin glargine. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1107–14.
16. Matsuhsa M, Koyama M, Cheng X, et al. Sustained glycaemic control and less nocturnal hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL compared with glargine 100 U/mL in Japanese adults with type 1 diabetes (EDITION JP 1 randomised 12-month trial including 6-month extension). *Diabetes Res Clin Pract* 2016;122:133–40.
20. Russell-Jones D, Gall MA, Niemeyer M, et al. Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting plasma glucose vs. insulin glargine: A meta-analysis of seven clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25:898–905.
24. Davies M, Sasaki T, Gross JL, et al. Comparison of insulin degludec with insulin detemir in type 1 diabetes: A 1-year treat-to-target trial. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:96–9.
30. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(6):CD012161.
31. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, et al. Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: Results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (Onset 1). *Diabetes Care* 2017 (in press).
32. Wojciechowski P, Niemczyk-Szechowska P, Olewinska E, et al. Clinical efficacy and safety of insulin aspart compared with regular human insulin in patients with type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and metaanalysis. *Pol Arch Med Wewn* 2015;125:141–51.
50. Goldman-Levine JD, Lee KW. Insulin detemir—a new basal insulin analog. *Ann Pharmacother* 2005;39:502–7.
51. Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, et al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007;29:1607–19.
59. Little SA, Leelarathna L, Walkinshaw E, et al. Recovery of hypoglycemia awareness in long-standing type 1 diabetes: A multicenter 2 × 2 factorial randomized controlled trial comparing insulin pump with multiple daily injections and continuous with conventional glucose self-monitoring (HypoCOMPaSS). *Diabetes Care* 2014;37:2114–22.
65. Bode B, Weinstein R, Bell D, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: A randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:439–44.
66. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, et al. Insulin lispro in CSII: Results of a double-blind crossover study. *Diabetes* 1997;46:440–3.
67. Radermecker RP, Scheen AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin: Efficacy, safety, quality of life, and cost-effectiveness. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:178–88.
70. Misso ML, Egberts KJ, Page M, et al. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD005103.
73. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:336–47.
74. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: A meta-analysis. *Acta Diabetol* 2010;47:77–81.

75. Fatourechi MM, Kudva YC, Murad MH, et al. Clinical review: hypoglycemia with intensive insulin therapy: A systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:729–40.
77. Hermanides J, Norgaard K, Bruttomesso D, et al. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA(1c) in suboptimally controlled type 1 diabetes; a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2011;28:1158–67.
78. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. Effectiveness of sensoraugmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:311–20.
80. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013;369:224–32.
84. Hommel E, Olsen B, Battelino T, et al. Impact of continuous glucose monitoring on quality of life, treatment satisfaction, and use of medical care resources: Analyses from the SWITCH study. *Acta Diabetol* 2014;51:845–51.
97. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: Meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011;343:d3805.
98. van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): A randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:893–902.

World Health Organization (WHO), 2018 [7].

Guidelines on second-and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus

Leitlinienorganisation/Fragestellung

- To consider the use of DPP-4 inhibitors, SGLT-2 inhibitors, and TZDs as second- and third-line treatment after metformin and sulfonylurea for controlling hyperglycaemia in type 2 diabetes in non-pregnant adults, including whether these oral agents are preferable to insulin.
- To provide guidance regarding the use of insulin analogues for type 1 and type 2 diabetes.
- The scope has been limited to agents for glycaemic control because that field is a dynamic one and has seen more change in evidence and practice in recent years than have other aspects of diabetes management

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
 - Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
 - Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
 - Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
 - Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
 - Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu.
-
- Update of the WHO PEN recommendations on the choice of second- and third-line treatment for type 2 diabetes based
 - WHO established three groups: WHO Guideline Steering Group, Guidelines Development Group and external Peer Review Group

- developed in accordance with the WHO Handbook for Guideline Development. In brief, the WHO Steering Group, in collaboration with the Guideline Development Group developed key questions and rated outcomes to identify those critical for the guideline development
- SR of the evidence were used to build Summary of Findings tables according GRADE
- Outcome rating for recommendations: development of outcome lists, then rating of the Guideline Group if it is critical (rated 7-9), important (rated 4-6) or not important (rated 1-3)
- SR identified in literature search assessment with AMSTAR
- Deciding upon recommendations at Guideline Group met in Geneva in March 2017 on basis of evidence-to-decision tables incorporating Systematic reviews and GRADE tables

Recherche/Suchzeitraum:

- In Pubmed from 2006.
- Es existiert nur ein Datum für den Beginn des Suchzeitraums. Das Ende ist ausschließlich mit „current“ angegeben. Aus den eingeschlossenen Dokumenten kann auf das Jahr 2016 geschlossen werden.

LoE

The following levels of assessment of the evidence were used in the GRADE profiles:

Evidence level	Rationale
High ⊕⊕⊕⊕	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate ⊕⊕⊕○	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the effect and may change the estimate.
Low ⊕⊕○○	Further research is very likely to have an impact on the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low ⊕○○○	Any estimate of effect is very uncertain.

GoR

The recommendations in these guidelines were graded into two categories:

- **A strong recommendation** is one for which the Guideline Group was confident that the desirable effects of adhering to the recommendation outweigh the undesirable effects.
- **A weak or conditional recommendation** is one for which the Guideline Group concluded that the desirable effects of adhering to the recommendation probably outweigh the undesirable effects, but the Guideline Group was not confident about these trade-offs.

Recommendations: Insulin

- 4. Use human insulin to control blood glucose levels in adults with type 1 diabetes, and in adults with type 2 diabetes for whom insulin is indicated (strong recommendation, low-quality evidence).
- Remarks: Recommendation 4 covers both short-acting (regular human insulin – RHI) and intermediate-acting human insulin (NPH insulin). The recommendation is strong because evidence of better effectiveness of insulin analogues is lacking and human insulin has a better resource-use profile.

- 5. Consider long-acting insulin analogues to control blood glucose levels in adults with type 1 or type 2 diabetes who have frequent severe hypoglycaemia with human insulin (weak recommendation, moderate-quality evidence for severe hypoglycaemia).
- Remarks: Recommendation 5 is a weak recommendation reflecting the lack of, or very low-quality, evidence for any of the long-term outcomes such as chronic diabetes complications and mortality, and the considerable higher costs for long-acting insulin analogues compared to intermediate-acting human insulin.

Summary of the evidence: Two recent, high-quality systematic reviews and preliminary results from a Cochrane Review update were used to answer the questions. The first systematic review compared long-acting insulin analogues to intermediate-acting human insulin for type 1 diabetes (11) and the second systematic review compared a short-acting insulin analogue to a short-acting human insulin for type 1 diabetes (13). The third systematic review evaluated long-acting insulin analogues versus NPH insulin for type 2 diabetes (42).

Referenzen aus Leitlinien

11. Tricco C, Ashoor HM, Antony J, et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *British Medical Journal*. 2014;349:g5459.
13. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Berghold A, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;(6):CD012161.
42. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzer TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;(2):CD005613.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 06 of 12, June 2022)
am 22.06.2022

#	Suchfrage
1	[mh "Diabetes Mellitus, Type 1"]
2	(diabet* OR dm):ti,ab,kw
3	((type NEXT 1) or (type NEXT i)):ti,ab,kw
4	#2 and #3
5	(t1dm OR tidm OR t1d OR dmt1 OR dmti):ti,ab,kw
6	#1 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Jun 2017 to Jun 2022

Systematic Reviews in PubMed am 22.06.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	"diabetes mellitus, type 1/therapy"[MeSH Terms]
2	(diabet*[Title/Abstract]) OR dm[Title/Abstract]
3	("type 1"[Title/Abstract]) OR "type I"[Title/Abstract]
4	(#2) AND #3
5	((t1dm[Title/Abstract]) OR tidm[Title/Abstract]) OR t1d[Title/Abstract] OR dmt1[Title/Abstract] OR dmti[Title/Abstract]
6	(#4) OR #5
7	(#6) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
8	(#1) OR #7
9	(#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw])) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti]

#	Suchfrage
	OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw])) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri*[tw])) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw])) AND (death OR recurrence))) AND ((literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab])) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))
10	((#9) AND ("2017/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 22.06.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	diabetes mellitus, type 1[MeSH Major Topic]
2	(diabet*[Title]) OR dm[Title]
3	("type 1"[Title]) OR "type I"[Title]
4	(#2) AND #3
5	((t1dm[Title]) OR tidm[Title]) OR t1d[Title] OR dmt1[Title] OR dmti[Title]
6	(#1 OR #4 OR #5)

#	Suchfrage
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	((#7) AND (“2017/06/01”[PDAT] : “3000”[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT (“The Cochrane database of systematic reviews”[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 23.06.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG).** Therapie des Typ-1-Diabetes; S3-Leitlinie, Langfassung, 2. Auflage [online]. Registernummer 057-013. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2018. [Zugriff: 23.06.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-013I_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2018-08.pdf.
2. **Diabetes Canada.** Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl 1).
3. **Hemmingsen B, Metzendorf MI, Richter B.** (Ultra-)long-acting insulin analogues for people with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2021(3). URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013498.pub2>.
4. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management [online]. 31 March 2022. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 23.06.2022]. (NICE guideline; Band NG17). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17/resources/type-1-diabetes-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-1837276469701>.
5. **Rezaei S, Taheri A, Taheri S, Kasirzadeh S, Fatemi B, Sorato MM.** Efficacy and safety of insulin detemir versus glargine in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2022;1-11.
6. **Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, Bouck Z, Rodrigues M, Pham B, et al.** Comparative efficacy and safety of ultra-long-acting, long-acting, intermediate-acting, and biosimilar insulins for type 1 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2021;36(8):2414-2426.
7. **World Health Organization (WHO).** Guidelines on second-and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus [online]. Genf (SUI): WHO; 2018. [Zugriff: 23.06.2022]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272433/9789241550284-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
8. **Yang Y, Long C, Li T, Chen Q.** Insulin degludec versus insulin glargine on glycemic variability in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:890090.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2022-B-141**

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Der Behandlungsstandard für die Therapie des Typ-1-Diabetes (T1D) ist in der S-3 Leitlinie "Therapie des Typ-1-Diabetes" (AWMF 057-013, 2. Auflage) dargelegt (1) und entspricht weitestgehend den internationalen Empfehlungen der amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA) (2). An der Erstellung der S-3 Leitlinie "Therapie des Typ-1-Diabetes" waren neben der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG) die folgenden medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften beteiligt: Deutsche Adipositas Gesellschaft (DAG), Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM), Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM). Die Leitlinie verfolgt die übergeordneten Ziele: die Rate diabetesassozierter Komplikationen und Folgeerkrankungen zu senken, die Lebensqualität von Menschen mit Typ-1-Diabetes zu verbessern, die Versorgung und Behandlungssicherheit (in Bezug auf Hypoglykämien und Stoffwechselentgleisungen) der Menschen mit Typ-1-Diabetes im Krankenhaus und in besonderen Situationen zu verbessern, eine korrekte Behandlung von Akutkomplikationen sicherzustellen und eine adäquate Schulung von Menschen mit Typ-1-Diabetes sicherzustellen. Eine aktualisierte Kurzfassung der S-3 Leitlinie "Therapie des Typ-1-Diabetes" wurde als Praxisempfehlung der DDG 2021 publiziert (3).

Generell zielt die Therapie bei Typ-1-Diabetes darauf ab, diabetesbedingte Minderungen der Lebensqualität zu vermeiden. Ebenso gilt es die Akzeptanz für die Erkrankung und die Zufriedenheit mit dem Therapieregime bei den Betroffenen zu erzielen. Um diabetesbedingte Minderungen der Lebensqualität zu vermeiden, soll die Therapie so gestaltet werden, dass das Risiko für schwere Stoffwechselentgleisungen (schwere Hypoglykämien und/oder schwere Hyperglykämien mit Ketoazidose oder Coma diabeticum) möglichst gering ist. Weiterhin soll die Therapie so geführt werden, dass das Risiko für die Entstehung mikroangiopathischer (Retinopathie, Nephropathie) und anderer diabetesassozierter Folgeschäden (Neuropathie, beschleunigte Makroangiopathie) reduziert wird. Ein weiteres Therapieziel in der Behandlung des Typ-1-Diabetes ist es, zusätzliche Risikofaktoren für Folgeschäden zu vermeiden. Dies erfolgt durch Überwachung und bei Vorliegen durch eine adäquate Therapie von Blutdruck, Lipidprofil sowie einer übergewichtsinduzierten Insulinresistenz. Die Dokumentation im Gesundheitspass Diabetes kann hilfreich sein (3).

Das Therapiekonzept des Typ-1-Diabetes besteht aus den Komponenten Insulintherapie, Ernährungskenntnisse, Schulung, Glukoseselbstkontrolle und psychosoziale Betreuung (1,3). Die Indikation für eine Insulintherapie ist bei Typ-1-Diabetes immer und lebenslang gegeben. Voraussetzung für die Substitution des fehlenden Insulins bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sind Kenntnisse über den physiologischen Insulinbedarf sowie die pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften der therapeutisch verwendeten Insuline und Kenntnis über die aktuellen Glukosespiegel. Für die Planung der Insulintherapie sind zudem wichtig: (a) die Berücksichtigung der Abhängigkeit des additiven Insulinbedarfs von der Nahrungszufuhr (prandiales Insulin stets zusätzlich zum Basalinsulinbedarf) und (b) das Verhältnis zwischen basalem und prandialem Insulinbedarf. Zur Therapie von

Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen Humaninsuline (Normalinsulin oder Humaninsuline mit Verzögerungsprinzip) oder Insulinanaloga (kurzwirksame oder langwirksame) eingesetzt werden (4-11).

Da beim Typ-1-Diabetes ein absoluter Insulinmangel vorliegt, besteht die Insulinsubstitution darin, so gut und für den einzelnen Patienten angemessen wie möglich, die normale Insulinsekretion zu simulieren. Letztere besteht aus einer kontinuierlichen Insulinabgabe (simuliert durch lang wirkende Insuline) und durch nahrungsabhängige pulsatile Insulinfreisetzung (simuliert durch kurz wirkende Insuline) oder durch eine Insulinpumpentherapie (CSII = continuous subcutaneous insulin infusion). Zur Insulintherapie stehen in Deutschland derzeit die folgenden Insuline mit den folgenden Eigenschaften zur Verfügung (3, 12):

Tabelle "Insulinarten – Wirkeigenschaften, unerwünschte Wirkungen, Interaktionen und Kontraindikationen"

	Wirkung			
	Eintritt	Maximum	Dauer	Anwendung in der Regel
Humaninsuline				
NPH-Insulin	1–2 h	6–7 h	14 h	2 × täglich
Normalinsulin	30–60 min	3 h	8 h	0–30 min vor den Mahlzeiten
Mischinsulin NPH (70)/Normal (30)	30–60 min	3–3,5 h	14 h	vor Frühstück und Abendessen
Insulinanaloga				
Degludec	1–2 h ¹	8–14 h geringes Maximum	>42 h	1 × täglich
Detemir	1 h	7–9 h	19–26 h	1 oder 2 × täglich
Glargin U100	1 h	8–12 h	20–27 h	1 oder 2 × täglich
Glargin U300	1–6 h ¹	12–16 h geringes Maximum	30–32 h	1 × täglich
Aspart	20–25 min	120–150 min	4–5 h	0–15 min vor den Mahlzeiten
Glulisin	20–25 min	120–150 min	4–5 h	0–15 min vor den Mahlzeiten
Lispro	20–25 min	120–150 min	4–5 h	0–15 min vor den Mahlzeiten
ultra rapid lispro	11–13 min	120 min	4–5 h	unmittelbar vor den Mahlzeiten
Faster Aspart	15 min	120 min	4 h	unmittelbar vor den Mahlzeiten
Mischinsulin protamin. Aspart (70)/Aspart (30); protamin. Lispro (70), Lispro (30)	20–25 min	2–3 h	10–14 h	0–15 min vor Frühstück und Abendessen
Kombinationsinsulin Degludec (70)/Aspart (30)	20–25 min	2–3 h	>30 h	0–15 min vor einer oder vor zwei Hauptmahlzeiten

¹Unter Steady-State-Bedingungen ist aufgrund der langen Wirkdauer und des flachen Wirkprofils der Zeitpunkt des Wirkeintritts von geringer klinischer Relevanz.

Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen in Bezug auf die glykämische Kontrolle individualisierte Therapieziele mit den Patienten vereinbart werden. Die Wahl des HbA1c-Zielwertes soll stets als ein Kompromiss zwischen dem Risiko für Hypo und Hyperglykämien und deren Folgen, dem erwartbaren Nutzen der Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Akut- und Folgekomplikationen, der Patientenpräferenz und den Möglichkeiten des Patienten zur Therapieadhärenz behandelt werden, wobei etwaige Komorbiditäten, das Alter und die Erkrankungsdauer zu berücksichtigen sind (1). Menschen mit Typ-1-Diabetes sollen neben dem Nutzen auch über die Gefahren einer intensiven Insulintherapie aufgeklärt werden. Diese Aufklärung soll insbesondere das Thema der Hypoglykämien und dabei auch das der unbemerkten Stoffwechselentgleisungen beinhalten sowie den dadurch möglichen negativen Einfluss einer intensiven Insulintherapie auf kognitive Fähigkeiten, Wahrscheinlichkeiten für z. B. Herzrhythmusstörungen, Unfälle und Unfalltod umfassen. Diese Aufklärung soll in verständlichen Worten und

ergebnisoffen geschehen (1). Kontinuierliche Glukosemeßsysteme (CGM) mit Alarm- oder Abschaltfunktion eignen sich zur Vermeidung von schweren Hypoglykämien (2,13-15).

Zur Insulintherapie sind einfache und aufwendigere („intensivierte“) Strategien verfügbar. Die intensivierte Insulintherapie ist definiert als Gabe von mindestens drei Insulininjektionen pro Tag. Vor allem aber ist sie gekennzeichnet durch eine Substitution von basalem Insulinbedarf mit langwirkendem "Basalinsulin" und prandialem Insulinbedarf mit kurzwirksamem "Bolusinsulin" zu den Mahlzeiten (Basal-Bolus Prinzip). Synonyme der intensivierten Insulintherapie sind "Funktionelle Insulintherapie" sowie "Flexible Insulintherapie". Diese Therapie kann mit Insulinspritzen, Insulinpens oder Insulinpumpen (siehe Empfehlungen dort) durchgeführt werden (1,3).

In Deutschland sind etwa 32.000 Kinder und Jugendliche sowie 340.000 Erwachsene an einen Typ-1-Diabetes erkrankt, die Inzidenz des Typ-1-Diabetes im Kindes- und Jugendalter nimmt in Deutschland leicht zu (16). Hinsichtlich der Lebenserwartung wurden in den letzten Jahren bei Typ-1-Diabetes Verbesserungen beschrieben. In den Studien nach 1990 lag das relative Mortalitätsrisiko für Menschen mit Typ1-Diabetes im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung noch bei etwa 3,0 (16,17). Für Betroffene, bei denen der Typ-1-Diabetes nach 1964 diagnostiziert wurde, konnte ein Trend hin zu einer geringeren Mortalitätsrate identifiziert werden (16,18,19).

1. Deutsche Diabetes Gesellschaft. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes. 2. Auflage. AWMF-Registernummer: 057-01. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-013l_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2018-08.pdf (aufgerufen am 05.07.2022)
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. Diabetes Care 2022; 45 (Suppl 1): S1-S264. https://diabetesjournals.org/care/issue/45/Supplement_1 (aufgerufen am 05.07.2022)
3. Haak T et al. Therapie des Typ-1-Diabetes. Diabetologie 2021; 16 (Suppl 2): S142–S153. Doi: 10.1055/a-1515-8682
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Auftrag A05-02. Version 1.0; 2007. EK Ia
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1. Abschlussbericht. Auftrag A05-01. Version 1.0; 2010. EK Ia
6. Singh SR, et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ. 2009; 180: 385-97. doi: 10.1503/cmaj.081041.
7. Monami M, et al. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2009; 11: 372-8. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00976.x
8. Mullins P, et al. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Clin Ther. 2007; 29: 1607-19. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.08.020
9. Ashwell SG, et al. Treatment satisfaction and quality of life with insulin glargine plus insulin lispro compared with NPH insulin plus unmodified human insulin in individuals with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2008; 31: 1112-7. doi: 10.2337/dc07-1183
10. Hermansen K, et al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. Diabetologia. 2004; 47: 622-9. doi: 10.1007/s00125-004-1365-z
11. Bühn S, Breuing J, Mathes T et al. Evidenzbericht zu ausgewählten Rechercheaufträgen im Rahmen der S3-Leitlinie „Therapie des Typ-1-Diabetes“. Witten/Herdecke: IFOM – Institut für Forschung in der Operativen Medizin (Universität Witten/Herdecke). 2016
12. Lipska KJ, et al. Human Insulin for Type 2 Diabetes: An Effective, Less-Expensive Option. JAMA. 2017; 318: 23-24. doi: 10.1001/jama.2017.6939.
13. Tumminia A, et al. Efficacy of real-time continuous glucose monitoring on glycaemic control and glucose variability in type 1 diabetic patients treated with either insulin pumps or multiple insulin injection therapy: a randomized controlled crossover trial. Diabetes Metab Res Rev. 2015; 31: 61-8. doi: 10.1002/dmrr.2557

14. Hansen KW, et al. The Frequency of Intermittently Scanned Glucose and Diurnal Variation of Glycemic Metrics. *J Diabetes Sci Technol.* 2021; 19322968211019382. doi: 10.1177/19322968211019382
15. Kudva YC, et al; iDCL Trial Research Group. Patient-Reported Outcomes in a Randomized Trial of Closed-Loop Control: The Pivotal International Diabetes Closed-Loop Trial. *Diabetes Technol Ther.* 2021; 23: 673-683. doi: 10.1089/dia.2021.0089
16. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2022. Herausgegeben von der Deutschen Diabetes Gesellschaft und DiabetesDE: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user_upload/Gesundheitsbericht_2022_final.pdf (aufgerufen am 05.07.2022)
17. Lung TW, et al. A meta-analysis of the relative risk of mortality for type 1 diabetes patients compared to the general population: exploring temporal changes in relative mortality. *PLoS One.* 2014; 9: e113635. doi: 10.1371/journal.pone.0113635
18. Sandahl K, et al. Increased mortality in a Danish cohort of young people with Type 1 diabetes mellitus followed for 24 years. *Diabet Med.* 2017; 34: 380-386. doi: 10.1111/dme.13124
19. Baumert J, et al. Gesunde Lebensjahre bei Personen mit und ohne Diabetes in Deutschland. *J Health Monitoring* 2021; 6: 46-53.
https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/FactSheets/JoHM_02_2021_Gesunde_Lebensjahre_Diabetes.pdf?blob=publicationFile (aufgerufen am 05.07.2022)

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Erwachsenen die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Die Zielwerte für die durchschnittliche Glykämielage werden individuell festgelegt und sind nach der S3-Leitlinie zur Therapie des Typ-1-Diabetes wie folgt für folgende Situationen definiert (1):

- Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes sollte ein HbA1c-Wert $\leq 7,5\%$ ($\leq 58 \text{ mmol/mol}$) angestrebt werden, solange keine problematischen Hypoglykämien auftreten (Empfehlungsgrad B)
- Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes kann auch ein HbA1c-Wert $\leq 6,5\%$ ($\leq 48 \text{ mmol/mol}$) angestrebt werden, wenn ein niedriges intrinsisches Hypoglykämierisiko besteht (z. B. neumanifester Typ-1-Diabetes, stabil geringe glykämische Variabilität) (Empfehlungsgrad 0)
- Bei Erwachsenen mit Typ-1-Diabetes sollte ein weniger strenger HbA1c-Wert $< 8,5\%$ (69 mmol/mol) angestrebt werden, wenn die Therapiesicherheit nicht gewährleistet werden kann, gehäuft schwere Hypoglykämien aufgetreten sind, extensive Komorbiditäten oder fortgeschrittene makrovaskuläre Komplikationen vorliegen. (Empfehlungsgrad B)
- Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und schweren Hypoglykämien in den letzten Monaten sollte eine Anhebung des HbA1c-Ziels erfolgen. (Empfehlungsgrad B) bzw. die Anwendung eines CGM-Systems unbedingt in Erwägung gezogen werden (15)
- Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und geringer Lebenserwartung oder bedeutenden Komorbiditäten kann eine Anhebung des Blutzuckers mit dem alleinigen Therapieziel der Symptomfreiheit erwogen werden. (Empfehlungsgrad 0)

Konventionelle Therapie (3)

Die konventionelle Therapie ist charakterisiert durch eine verbindliche Vorgabe sowohl der Insulindosis als auch der Abfolge und Größe der Mahlzeiten (feste Kohlehydratportionen). Eine Blutglukoseselbstmessung wird 3–4 × täglich empfohlen. In der Regel werden fixe Insulinmischungen verwendet, die 2 × täglich zum Frühstück und zum Abendessen verabreicht und, soweit möglich, an das Essverhalten der Patienten angepasst werden. Eine einfache konventionelle Insulintherapie ist nur bei einem festen Kostplan erfolgversprechend.

Diese Form der Insulintherapie kommt bei Menschen mit Typ-1-Diabetes im Gegensatz zu einer intensivierten Therapie als nachrangige Therapieoption in folgenden Konstellationen infrage:

- bei Menschen, die den Anforderungen an eine intensivierte Therapie nicht gerecht werden können (aufgrund von kognitiven Einschränkungen und krankheits- oder altersbedingt),
- bei Menschen, die sich nach ausführlicher Nutzen-Schaden-Aufklärung gegen eine intensivierte Therapie entscheiden,
- bei einer erheblichen Adhärenzproblematik in der Langzeitbetreuung.

Da für die Reduktion des Risikos für diabetesassoziierte Folgekomplikationen die mittel- und langfristige glykämische Kontrolle entscheidend ist, kann eine konventionelle Insulintherapie ausreichend sein, wenn die individuellen HbA1c-Zielwerte erreicht werden, Hypoglykämien vermieden werden und die Lebensqualität durch die Therapie nicht eingeschränkt ist (3).

Kontinuierliche subkutane Insulininfusion (CSII "Insulinpumpentherapie")

Unter den folgenden Voraussetzungen wird in den Leitlinien und Praxisempfehlungen eine "Insulinpumpentherapie" empfohlen (1-3):

Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sollte der Einsatz einer Insulinpumpentherapie bei Nichterreichen der individuellen Therapieziele unter intensivierter Insulintherapie überprüft werden (starker Konsens, Empfehlungsgrad B) (20-24)

Bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sollte bei häufigen Hypoglykämien bzw. bei rezidivierenden schweren Hypoglykämien unter intensivierter Insulintherapie der Einsatz einer Insulinpumpentherapie überprüft werden. (starker Konsens, Empfehlungsgrad B) (23,25)

Menschen mit Typ-1-Diabetes kann eine Insulinpumpentherapie bei folgenden Konstellationen angeboten werden (Empfehlungsgrad 0) (3,26-32):

- bei häufig unregelmäßigem Tagesablauf, z. B. Schichtarbeit, Tätigkeiten mit variierender körperlicher Aktivität, Probleme bei der Durchführung einer klassischen ICT/Spritzentherapie (unter anderem zur Verbesserung der Lebensqualität),
- bei geplanter Schwangerschaft (Beginn präkonzeptionell) bzw. zu Beginn einer Schwangerschaft, bei geringem Insulinbedarf, Expertenkonsens EK IV,
- bei unzureichender glykämischer Kontrolle der Stoffwechsellage unter ICT, z. B. Dämmerungsphänomen. (starker Konsens)

Voraussetzungen für den Beginn einer Insulinpumpentherapie bei Menschen mit Typ-1-Diabetes sind: Beherrschung einer intensivierten Insulintherapie durch den Patienten; o die Sicherstellung der Betreuung durch eine qualifizierte diabetologische Einrichtung mit entsprechender Erfahrung in der Anwendung von Insulinpumpen; Schulung zur Insulinpumpentherapie durch ein ausgebildetes Schulungsteam (1)..

Weitere Therapieverfahren in besonderen Situationen (1)

Hospitalisierte Patienten mit Typ-1-Diabetes und akut lebensbedrohlicher Erkrankung sollen kontinuierlich Insulin intravenös (i.v.) erhalten. Dabei soll ein Ziel-Blutglukosewert zwischen 140 und 180 mg/dl (7,8–10,00 mmol/l) angestrebt werden. Die intravenöse Insulintherapie soll nach einem standardisierten, evaluierten Protokoll erfolgen, das hinsichtlich der Hypoglykämievermeidung sicher ist (Empfehlungsgrad A). Die perioperative

Diabeteseinstellung sollte in Absprache mit dem Patienten unter interdisziplinärer Zusammenarbeit von Diabetologe, Operateur und Anästhesist erfolgen (Empfehlungsgrad B).

Bei allen Patienten mit Typ-1-Diabetes und (prä-) terminaler Niereninsuffizienz sollte die Möglichkeit einer kombinierten Pankreas-Nierentransplantation geprüft werden (Empfehlungsgrad B)

Bei allen Patienten mit Typ-1-Diabetes und schwerer metabolischer Instabilität mit Hypoglykämien und/oder Hypoglykämiewahrnehmungs-störung sollten zunächst die konservativen Möglichkeiten der Therapieoptimierung einschließlich technischer Hilfsmittel ausgeschöpft und bei Versagen die Optionen einer Betazellersatztherapie (Insel- oder Pankreastransplantation) geprüft werden. (Empfehlungsgrad B).

20. Retnakaran R, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2590-6. doi: 10.2337/diacare.27.11.2590
21. Fatourechi MM, et al. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 729-40. doi: 10.1210/jc.2008-1415
22. Jeitler K, et al. A. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2008; 51: 941-51. doi: 10.1007/s00125-008-0974-3
23. Pickup JC, et al. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*. 2008; 25: 765-74. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02486.x
24. Bolli GB, et al. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1170-6. doi: 10.2337/dc08-1874
25. Steineck I, et al; Swedish National Diabetes Register. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18,168 people with type 1 diabetes: observational study. *BMJ*. 2015; 350:h3234. doi: 10.1136/bmj.h3234
26. Barnard KD, et al. Systematic literature review: quality of life associated with insulin pump use in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2007; 24: 607-17. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02120.x.
27. Hoogma RP, et al. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial. *Diabet Med* 2006; 23:141-7. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02120.x
28. Mukhopadhyay A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 197: 447-56. doi: 10.1016/j.ajog.2007.03.062
29. Farrar D, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (3):CD005542. doi: 10.1002/14651858.CD005542.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(6):CD005542. PMID: 17636806.
30. Chen R, et al. Level of glycemic control and pregnancy outcome in type 1 diabetes: a comparison between multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusions. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 197: 404.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2007.06.007
31. Cypryk K, et al. Diabetes control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes treated during pregnancy with continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily insulin injections. *Pol Arch Med Wewn*. 2008; 118: 339-44. PMID: 18619188.
32. Giménez Met al. Outcome of pregnancy in women with type 1 diabetes intensively treated with continuous subcutaneous insulin infusion or conventional therapy. A case-control study. *Acta Diabetol*. 2007; 44: 34-7. doi: 10.1007/s00592-007-0239-5. PMID: 17357884.

