

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Insulin icodec (Awiqli®)*

Novo Nordisk Pharma GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 29.08.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	33
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	35

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Übersicht der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Insulin icodec + Metformin gegenüber der zVT, Insulin glargin 100 E/ml + Metformin, auf Endpunktebene für ONWARDS 1 (Teilpopulation a1).....	16
Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml gegenüber der zVT Insulin glargin 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml auf Endpunktebene für ONWARDS 4 (Teilpopulation b1) .....	17
Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml gegenüber der zVT Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml auf Endpunktebene für ONWARDS 6.....	19
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	33
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	34

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CGM	Continuous Glucose Monitoring
CT	Konventionelle Therapie (Conventional Therapy)
E	Einheiten
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1-RA	Glucagon-like-Peptide-1-Rezeptoragonist
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICT	Intensivierte konventionelle Therapie (Intensified Conventional Therapy)
NIAD	Nicht-Insulin-Antidiabetika
PZN	Pharmazentralnummer
T1DM	Typ 1 Diabetes mellitus
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novo Nordisk Pharma GmbH
<b>Anschrift:</b>	Isaac-Fulda-Allee 24 55124 Mainz  Zuständige Kontaktpersonen: Dr. Jasmin Hotzy Sonja Arambasic

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novo Nordisk A/S
<b>Anschrift:</b>	Novo Allé 1 DK-2880 Bagsværd Dänemark

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Insulin icodec
<b>Handelsname:</b>	Awikli®
<b>ATC-Code:</b>	A10AE07
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	41343
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	19281208: 700 E/ml Injektionslösung im Fertigpen 1 × 1050 E / 14 Nadeln <sup>1</sup> 19373620: 700 E/ml Injektionslösung im Fertigpen 2 × 1050 E / 28 Nadeln <sup>2</sup> 19281177: 700 E/ml Injektionslösung im Fertigpen 2 × 2100 E / 28 Nadeln <sup>2</sup>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	E10.01, E10.11, E10.20, E10.21, E10.30, E10.31, E10.40, E10.41, E10.50, E10.51, E10.60, E10.61, E10.72, E10.73, E10.74, E10.75, E10.80, E10.81, E10.90, E10.91 E11.01, E11.11, E11.20, E11.21, E11.30, E11.31, E11.40, E11.41, E11.50, E11.51, E11.60, E11.61, E11.72, E11.73, E11.74, E11.75, E11.80, E11.81, E11.90, E11.91 E12.01, E12.11, E12.20, E12.21, E12.30, E12.31, E12.40, E12.41, E12.50, E12.51, E12.60, E12.61, E12.72, E12.73, E12.74, E12.75, E12.80, E12.81, E12.90, E12.91 E13.01, E13.11, E13.20, E13.21, E13.30, E13.31, E13.40, E13.41, E13.50, E13.51, E13.60, E13.61, E13.72, E13.73, E13.74, E13.75, E13.80, E13.81, E13.90, E13.91 E14.01, E14.11, E14.20, E14.21, E14.30, E14.31, E14.40, E14.41, E14.50, E14.51, E14.60, E14.61, E14.72, E14.73, E14.74, E14.75, E14.80, E14.81, E14.90, E14.91



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Alpha-ID<sup>3</sup></b>	<p><b>Alpha-ID passend zu ICD-10</b></p> <p>I98993 (E10.01), I98994 (E10.11), I98995 (E10.20), I99000 (E10.30), I132448 (E10.40), I99100 (E10.50), I99138 (E10.60), I99139 (E10.61), I99123 (E10.72), I135454 (E10.73), I115659 (E10.74), I99128 (E10.80), I99044 (E10.90), I120115 (E10.91)</p> <p>I99009 (E11.01); I99013 (E11.11), I111702 (E11.20), I133540 (E11.21), I99018 (E11.30), I133542 (E11.31), I99026 (E11.40), I135546 (E11.41), I99030 (E11.50), I133534 (E11.51), I99238 (E11.60), I99064 (E11.61), I99034 (E11.72), I135047 (E11.73), I115660 (E11.74), I135048 (E11.75), I99131 (E11.80), I133535 (E11.81), I99043 (E11.90), I135045 (E11.91)</p> <p>I31392 (E12.90)</p> <p>I127364 (E13.60), I135451 (E13.61), I127366 (E13.72), I135452 (E13.73)</p> <p>I25564 (E14.01), I98004 (E14.11), I77696 (E14.20), I110976 (E14.30), I110978 (E14.40), I111031 (E14.50), I97452 (E14.60), I98511 (E14.61), I31391 (E14.72), I110911 (E14.74), I111029 (E14.80), I2202 (E14.90), I111462 (E14.91)</p>
<p>1: Zum Zeitpunkt der Markteinführung (01.09.2024) ist die Packung mit der PZN 19281208 verfügbar.</p> <p>2: Die Packungen mit den PZN 19373620 und 19281177 werden voraussichtlich ab dem 01.10.2024 verfügbar sein.</p> <p>3: Für alle weiteren ICD-10-GM-Codes liegt keine Alpha-ID vor (I0 nicht vorhanden).</p>	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)		Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen	a1) Behandlung von Insulin-naiven Erwachsenen mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht <sup>b</sup>	17.05.2024	A
	a2) Behandlung von Insulin-naiven Erwachsenen mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht <sup>b</sup>		
	b1) Behandlung von Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben <sup>b</sup>		B
	b2) Behandlung von Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben <sup>b</sup>		
	c) Behandlung von Erwachsenen mit T1DM <sup>b</sup>		C
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Der G-BA unterteilte das Anwendungsgebiet nach T1DM und T2DM. Für T2DM erfolgte eine weitere Unterteilung in Teilpopulationen entsprechend der zVT-Festlegung durch den G-BA.</p> <p>T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus</p>			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b, c</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	a1) Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Humaninsulin + Metformin</li> </ul>
	a2) Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin oder</li> <li>Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin oder</li> <li>Humaninsulin + Metformin + Liraglutid</li> </ul>
B	b1) Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eskalation der Insulintherapie (CT, ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. <u>ICT</u>)</li> </ul>
	b2) Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eskalation der Insulintherapie (CT bzw. <u>ICT</u>, jeweils in Kombination mit Metformin und Empagliflozin oder Dapagliflozin oder Liraglutid)<sup>d</sup></li> </ul>
C	c) Erwachsene mit T1DM	<ul style="list-style-type: none"> <li>Humaninsulin oder</li> <li>Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, <u>Insulin degludec</u>, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro)</li> </ul>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

c: Für die zVT der Teilpopulationen zu T2DM akzeptiert der G-BA Insulin glargin als geeigneten Komparator alternativ zu Humaninsulin. Für die Teilpopulationen a2 und b2 wurde im vorliegenden Dossier keine Evidenz identifiziert, daher erfolgt keine Auswahl einer zVT-Alternative.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b, c</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
<p>d: Novo Nordisk folgt hiermit der Leitlinienempfehlung (NVL, 2023) für die Behandlung von Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung (Teilpopulation b2) und der im G-BA-Beschluss zu Tirzepatid (D-987) neu festgelegten zVT für diese Teilpopulation. In der Niederschrift zur Beratungsanforderung zu Insulin icodec (2022-B-142) legte der G-BA für die Teilpopulation b2 folgende, nun veraltete, zVT fest: Eskalation der Insulintherapie (CT ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin, bzw. ICT).</p> <p>CT: Konventionelle Therapie (Conventional Therapy); ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Therapy); NVL: Nationale VersorgungsLeitlinie; T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Für den Wirkstoff Insulin icodec fand am 16.08.2022 ein von der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) durchgeführtes Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum Anwendungsgebiet Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen statt. Der G-BA unterteilte das Anwendungsgebiet dabei nach Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM; Beratungsanforderung: 2022-B-141) und Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM; Beratungsanforderung: 2022-B-142).

Für T2DM bestimmte der G-BA 4 Teilpopulationen (a1, a2, b1, b2) mit jeweiliger zweckmäßiger Vergleichstherapie (zVT). Die damals festgelegte zVT für die Teilpopulation b2 ist durch die Aktualisierung der Leitlinienempfehlung (Nationale VersorgungsLeitlinie, 2023) inzwischen veraltet. Der G-BA änderte entsprechend die zVT mit dem Beschluss zum Wirkstoff Tirzepatid für das Anwendungsgebiet T2DM in dieser Teilpopulation (im Kontext des Verfahrens D-987 deckt sich die Teilpopulation d2 mit der im vorliegenden Dossier definierten Teilpopulation b2). Die im Dossier verwendeten zVT sind Tabelle 1-6 zu entnehmen. Für die zVT der Teilpopulationen zu T2DM akzeptiert der G-BA Insulin glargin als geeigneten Komparator alternativ zu Humaninsulin.

### **Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne oder mit kardiovaskulärer Erkrankung (Modulkodierung A, Teilpopulationen a1 und a2)**

Die Novo Nordisk Pharma GmbH (im Folgenden Novo Nordisk) folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA bezüglich der Teilpopulationen a1 und a2. Die vorliegende Evidenz für die Nutzenbewertung bezieht sich auf die Teilpopulation a1 und vergleicht Insulin icodec + Metformin mit Insulin glargin 100 E/ml + Metformin.

**Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne oder mit kardiovaskulärer Erkrankung (Modulkodierung B, Teilpopulationen b1 und b2)**

Für die Teilpopulationen b1 und b2 stimmt Novo Nordisk dem G-BA grundsätzlich zu, dass die zVT die Eskalation der Insulintherapie ist. Novo Nordisk sieht allerdings entsprechend der Versorgungsrealität in Deutschland nur die ICT (Intensivierte konventionelle Insulintherapie [Intensified Conventional Therapy]) als relevante Eskalation der Insulintherapie an.

Des Weiteren sieht Novo Nordisk die Weiterbehandlung mit Nicht-Insulin-Antidiabetika (NIAD; z. B. Metformin, Dulaglutid, Empagliflozin, Dapagliflozin und Liraglutid) auch bei Patienten<sup>1</sup> ohne kardiovaskuläre Erkrankung als regelhaft indiziert an. Dementsprechend werden auf Seiten der zVT die Kosten der ICT ggf. in Kombination mit Metformin oder Dulaglutid (Teilpopulation b1) bzw. die Kosten der ICT in Kombination mit Metformin und Empagliflozin oder Dapagliflozin oder Liraglutid (Teilpopulation b2) dargestellt. Bei der Darstellung der Ergebnisse zum therapeutischen Zusatznutzen aus der zulassungsbegründenden Evidenz (ONWARDS 4, Teilpopulation b1, siehe Modul 4 B) wird die vom G-BA festgelegte Operationalisierung der zVT (Eskalation der Insulintherapie [ICT, ohne optionale NIAD]) in Form von Insulin glargin 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml bestmöglich umgesetzt.

**Erwachsene mit T1DM (Modulkodierung C, Population c)**

Novo Nordisk folgt der zVT-Festlegung durch den G-BA für Erwachsene mit T1DM. In der vorliegenden Evidenz zur Nutzenbewertung ist die zVT als ICT (Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml) operationalisiert.

---

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

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Insulin icodec ist für die Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus zugelassen und hat in dieser Indikation somit einen bewiesenen medizinischen Nutzen. Der G-BA unterteilte das Anwendungsgebiet nach T2DM und T1DM (siehe Abschnitt 1.4). In Bezug auf Erwachsene mit T2DM ergeben sich aus der zVT-Festlegung des G-BA 4 Teilpopulationen.

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnten für die unterschiedlichen (Teil-) Populationen verschiedene Studien identifiziert werden. Für die Teilpopulationen a1 und a2 (Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne bzw. mit kardiovaskulärer Erkrankung) ist dies ONWARDS 1 (NN1436-4477), für die Teilpopulationen b1 und b2 (Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne bzw. mit kardiovaskulärer Erkrankung) ONWARDS 4 (NN1436-4480) und für Population c (Erwachsene mit T1DM) ONWARDS 6 (NN1436-4625).

Nach einer Filterung auf die durch den G-BA festgelegten Zielpopulationen lag aus der ONWARDS 1 Evidenz für die Teilpopulation a1 und aus der ONWARDS 4 Evidenz für die Teilpopulation b1 vor. Da jedoch die Grunderkrankung zwischen den Teilpopulationen a1 und a2 bzw. zwischen b1 und b2 identisch ist, sind Aussagen zum medizinischen Zusatznutzen auf alle Teilpopulationen anwendbar. Aus ONWARDS 6 werden die Daten der gesamten Studienpopulation für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Insulin icodec zur Behandlung der jeweiligen Teilpopulation bzw. Population, basiert auf § 5 Absatz 7 AM-NutzenV. Übersichten der wesentlichen Studienergebnisse sowie deren Ausmaß des abgeleiteten Zusatznutzens von Insulin icodec sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne oder mit kardiovaskulärer Erkrankung (Modulkodierung A, Teilpopulationen a1 und a2)**

Tabelle 1-7: Übersicht der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Insulin icodec + Metformin gegenüber der zVT, Insulin glargin 100 E/ml + Metformin, auf Endpunktebene für ONWARDS 1 (Teilpopulation a1)

<i>Nutzendimension</i> Bezeichnung des Endpunkts	<b>Insulin icodec vs. Insulin glargin 100 E/ml<sup>1</sup></b> Effektschätzer <sup>1</sup> [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	
<b>Mortalität</b>			
Anzahl der Todesfälle	Es traten in beiden Studienarmen keine Todesfälle auf.	Zusatznutzen nicht belegt	
<b>Morbidität</b>			
Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes	LS-MW in Woche 78: -1,63 % vs. -1,57 % ETD: -0,05 [-0,49; 0,39] p-Wert: 0,8163	Zusatznutzen nicht belegt	
Änderung des Körpergewichts	LS-MW in Woche 78: 2,52 kg vs. 3,26 kg ETD: -0,74 [-3,10; 1,61] p-Wert: 0,5368		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
Nicht erhoben		Zusatznutzen nicht belegt	
<b>Sicherheit</b>			
UE	Gesamtraten (jegliche UE, schwere UE und SUE; auch unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse)	Es bestehen keine signifikanten Unterschiede. Die Raten schwerer UE und SUE waren in beiden Studienarmen insgesamt niedrig.	Zusatznutzen nicht belegt
	Therapie- und Studienabbrüche aufgrund von UE	Es traten in beiden Studienarmen keine Therapie- und Studienabbrüche aufgrund von UE auf.	
	Häufige UE nach SOC und PT	Es bestehen keine signifikanten Unterschiede. Die Raten häufiger jeglicher UE nach SOC und PT waren in beiden Studienarmen insgesamt vergleichbar. Es traten weder häufige schwere UE nach SOC und PT noch häufige SUE nach SOC und PT auf.	
	Kardiovaskuläre Ereignisse	Es traten in beiden Studienarmen keine kardiovaskulären Ereignisse auf.	
	UESI (Hypersensitivitätsreaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Hypoglykämien)	Es bestehen keine signifikanten Unterschiede. Es traten in beiden Studienarmen keine schweren oder schwerwiegenden Hypersensitivitätsreaktionen und Reaktionen an der Injektionsstelle sowie keine Hypoglykämien auf.	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<i>Nutzendimension</i> Bezeichnung des Endpunkts	<b>Insulin icodec vs. Insulin glargin 100 E/ml<sup>1</sup></b> Effektschätzer <sup>1</sup> [95-%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
1: Der dargestellte Vergleich bezieht sich auf Insulin icodec + Metformin vs. Insulin glargin 100 E/ml + Metformin. E: Einheit; ETD: Estimated Treatment Difference; HbA <sub>1c</sub> : Glykiertes Hämoglobin A1c; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Square Mittelwert; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse		

### Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne oder mit kardiovaskulärer Erkrankung (Modulkodierung B, Teilpopulationen b1 und b2)

Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml gegenüber der zVT Insulin glargin 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml auf Endpunktebene für ONWARDS 4 (Teilpopulation b1)

<i>Nutzendimension</i> Bezeichnung des Endpunkts	<b>Insulin icodec vs. Insulin glargin 100 E/ml<sup>1</sup></b> Effektschätzer <sup>1</sup> [95-%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	
<b>Mortalität</b>			
Anzahl Todesfälle	Im Studienarm mit Insulin icodec traten keine Todesfälle auf. Ein Todesfall (nicht kardiovaskulär) trat im Studienarm mit Insulin glargin 100 E/ml auf.	Zusatznutzen nicht belegt	
<b>Morbidität</b>			
Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes	LS-MW in Woche 26: -1,05 % vs. -1,03 % ETD: -0,02 [-0,36; 0,33] p-Wert: 0,9209	Zusatznutzen nicht belegt	
Änderung des Körpergewichts	LS-MW in Woche 26: 2,69 kg vs. 2,46 kg ETD: 0,24 [-1,32; 1,79] p-Wert: 0,7656		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
Nicht erhoben		Zusatznutzen nicht belegt	
<b>Sicherheit</b>			
UE	Gesamtraten (jegliche UE, schwere UE und SUE; auch unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse)	Es bestehen keine signifikanten Unterschiede. Die Raten schwerer UE und SUE waren in beiden Studienarmen nahezu gleich und insgesamt niedrig.	Zusatznutzen nicht belegt
	Therapie- und Studienabbrüche aufgrund von UE	Es bestehen keine signifikanten Unterschiede. Es traten in beiden Studienarmen keine Studienabbrüche und jeweils nur 1 Therapieabbruch aufgrund von UE auf.	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Nutzendimension</b>		<b>Insulin icodec vs. Insulin glargin 100 E/ml<sup>1</sup></b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Bezeichnung des Endpunkts</b>		<b>Effektschätzer<sup>1</sup> [95-%-KI]</b>	
		<b>p-Wert</b>	
	Häufige UE nach SOC und PT	Die Raten häufiger jeglicher UE nach SOC und PT waren in beiden Studienarmen insgesamt niedrig und vergleichbar. Es traten weder häufige schwere UE nach SOC und PT noch häufige SUE nach SOC und PT auf.	
	Kardiovaskuläre Ereignisse	Es traten in beiden Studienarmen keine kardiovaskulären Ereignisse auf.	
	UESI (Hypersensitivitätsreaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Hypoglykämien)	Es bestehen keine signifikanten Unterschiede. Es traten in beiden Studienarmen keine schweren oder schwerwiegenden Hypersensitivitätsreaktionen und Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Es bestehen außerdem keine signifikanten Unterschiede bei Hypoglykämien (nicht schwere symptomatische oder schwere Hypoglykämien, sowie schwerwiegende Hypoglykämien).	
<p>1: Der dargestellte Vergleich bezieht sich auf Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml vs. Insulin glargin 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml.</p> <p>E: Einheit; ETD: Estimated Treatment Difference; HbA<sub>1c</sub>: Glykiertes Hämoglobin A1c;  KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Square Mittelwert; PT: Preferred Term;  SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse;  UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</p>			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Erwachsene mit T1DM (Modulkodierung C, Population c)**

Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml gegenüber der zVT Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml auf Endpunktebene für ONWARDS 6

<i>Nutzendimension</i> Bezeichnung des Endpunkts	<b>Insulin icodec vs. Insulin degludec 100 E/ml<sup>1</sup></b> Effektschätzer <sup>1</sup> [95-%-KI] p-Wert	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	
<b>Mortalität</b>			
Anzahl Todesfälle	Anzahl Patienten mit Ereignis: 1 vs. 0 RR: 3,02 [0,12; 73,84] p-Wert: 0,3699	Zusatznutzen nicht belegt	
<b>Morbidität</b>			
Änderung des HbA <sub>1c</sub> -Wertes	LS-MW in Woche 52: -0,37 % vs. -0,54 % ETD: 0,17 [0,02; 0,31] p-Wert: 0,0213 Hedges' g: -0,21 [-0,38; -0,05]	Zusatznutzen nicht belegt	
Änderung des Körpergewichts	LS-MW in Woche 52: 1,25 kg vs. 1,67 kg ETD: -0,42 [-1,20; 0,37] p-Wert: 0,2958		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
Nicht erhoben		Zusatznutzen nicht belegt	
<b>Sicherheit</b>			
UE	Gesamtraten (jegliche UE, schwere UE und SUE; auch unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse)	Es bestehen keine signifikanten Unterschiede. Die Raten schwerer UE und SUE waren in beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich und insgesamt niedrig.	Zusatznutzen nicht belegt
	Therapie- und Studienabbrüche aufgrund von UE	Es bestehen keine signifikanten Unterschiede. Es traten in beiden Studienarmen keine Studienabbrüche aufgrund von UE auf. In beiden Studienarmen gab es < 1 % Therapieabbrüche aufgrund von UE.	
	Häufige UE nach SOC und PT	Bei fast allen häufigen UE nach SOC und PT wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Im PT Rückenschmerzen gab es einen statistisch signifikanten Vorteil unter der Behandlung mit Insulin icodec. Es traten keine häufigen schweren UE nach SOC und PT auf. Für häufige SUE nach SOC und PT zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Nutzendimension</b> <b>Bezeichnung des Endpunkts</b>	<b>Insulin icodec vs. Insulin degludec 100 E/ml<sup>1</sup></b> <b>Effektschätzer<sup>1</sup> [95-%-KI]</b> <b>p-Wert</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Kardiovaskuläre Ereignisse	Es bestehen keine signifikanten Unterschiede. Die Raten jeglicher, schwerer und schwerwiegender kardiovaskulärer UE waren in beiden Studienarmen nahezu gleich und insgesamt niedrig.	
UESI (Hypersensitivitätsreaktionen, Reaktionen an der Injektionsstelle, nicht schwere symptomatische, schwere und schwerwiegende Hypoglykämien)	<p>Es bestehen in fast allen UESI-Kategorien keine signifikanten Unterschiede. Hypersensitivitätsreaktionen traten in beiden Studienarmen vergleichbar häufig auf.</p> <p>Es traten in beiden Studienarmen keine schweren oder schwerwiegenden Reaktionen an der Injektionsstelle auf.</p> <p>Es bestehen außerdem keine signifikanten Unterschiede bei nicht schweren symptomatischen<sup>2</sup> und schweren Hypoglykämien.</p> <p>Statistisch signifikant mehr schwerwiegende Hypoglykämien<sup>3</sup> wurden im Studienarm mit Insulin icodec festgestellt. Eine zusätzliche Analyse von SUE mit Hypoglykämie-assoziierten PT<sup>4</sup> zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede.</p>	Zusatznutzen nicht belegt

1: Der dargestellte Vergleich bezieht sich auf Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml vs. Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml.

2: Die Auswertung der nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien erfolgte in der G-BA-konformen Operationalisierung. Im Hinblick auf Angaben der Fachinformation und Publikationen können Unsicherheiten bei der Datenerhebung der nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien nicht ausgeschlossen werden. Daher wurde zur umfassenderen Darstellung eine zusätzliche Analyse durchgeführt, die die Anzahl der Patienten mit mindestens einer – in Anlehnung an die Klassifikation der ADA – klinisch signifikanten Hypoglykämie erfasst (basierend auf einem Blutglucose-Wert von < 3,0 mmol/l [54 mg/dl]). Die Auswertung zeigte im Studienarm mit Insulin icodec 263 Patienten, die mindestens eine klinisch signifikante Hypoglykämie aufwiesen, und im Studienarm mit Insulin degludec 100 E/ml 250 Patienten. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen lag nicht vor (RR [95-%-KI]: 1,06 [1,00; 1,12], p-Wert: 0,0722).

3: Hierbei wurden die schwerwiegenden Hypoglykämien unter den SUE mithilfe des PT Hypoglykämie ermittelt.

4: Die folgenden mit Hypoglykämien assoziierten PT wurden verwendet: Glykopenie, Hypoglykämie, hypoglykämischer Krampfanfall, Bewusstlosigkeit bei Hypoglykämie, hypoglykämische Enzephalopathie, hypoglykämisches Koma, Schock hypoglykämisch, Hypoglykämie nicht wahrgenommen, Neuroglykopenie, postprandiale Hypoglykämie

ADA: American Diabetes Association E: Einheit; ETD: Estimated Treatment Difference; HbA<sub>1c</sub>: Glykiertes Hämoglobin A1c; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least Square Mittelwert; PT: Preferred Term; RR: Risk Ratio; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende UE; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	a1) Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung	ja
	a2) Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung	ja
B	b1) Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung	ja
	b2) Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung	ja
C	c) Erwachsene mit T1DM	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

**Einleitung zu T2DM (Modulkodierungen A und B)**

Das Therapieziel bei T2DM ist eine langfristige Blutzuckerkontrolle, um das Risiko diabetes-assoziierten Komplikationen zu minimieren. Die bisherigen Therapien für T2DM ermöglichen jedoch nicht bei allen Patienten eine ausreichende Kontrolle des Blutzuckerspiegels. Nur ein Teil der Patienten mit T2DM erreicht ihre gewünschten Blutzuckerwerte und ist frei von diabetesassoziierten Komplikationen. Die Gründe hierfür sind multifaktoriell. Insbesondere der leitliniengerechten Initiation einer Therapie mit Insulin bei Insulin-naiven Patienten (Teilpopulationen a1 und a2), aber auch der Intensivierung bei Insulin-erfahrenen Patienten (Teilpopulationen b1 und b2) stehen Bedenken in Bezug auf die Therapiekomplexität (Schulungsaufwand und Beeinflussung des Alltags) und die Angst vor Hypoglykämien und Gewichtszunahme entgegen und führen zu einer verspäteten Initiation (therapeutische Trägheit) oder Intensivierung der Insulintherapie. Die verspätete Initiation der Insulintherapie kann sich im Rahmen von ca. 6 bis 7 Jahren bewegen, je nach HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert. Auch eine verspätete Intensivierung der Insulintherapie ist in der klinischen Versorgung weit verbreitet.

Des Weiteren verringern die Häufigkeit der Insulininjektionen und ein unflexibles Behandlungsschema der Therapie mit Insulinen die Therapieadhärenz und -persistenz. Studien zu GLP-1-RA (Glucagon-like-Peptide-1-Rezeptoragonisten) konnten belegen, dass eine nur 1 × wöchentliche Gabe, im Vergleich zu einer täglichen Gabe, die Adhärenz verbesserte.

Es besteht somit ein therapeutischer Bedarf an einem einfach zu handhabenden Insulin, das die Belastung durch die Behandlung verringert, die Therapieträgheit überwindet, die Therapieadhärenz und -persistenz fördert und eine adäquate Blutzuckerkontrolle gewährleistet (siehe Abschnitt 1.6). Insulin icodec wurde entwickelt, um mit seiner innovativen Eigenschaft der 1 × wöchentlichen Injektionsfrequenz diesen therapeutischen Bedarf zu decken.

***Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne oder mit kardiovaskulärer Erkrankung (Modulkodierung A, Teilpopulationen a1 und a2) und Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne oder mit kardiovaskulärer Erkrankung (Modulkodierung B, Teilpopulationen b1 und b2)***

Basierend auf den qualitativ hochwertigen ONWARDS 1 (Teilpopulationen a1 und a2) und ONWARDS 4 (Teilpopulationen b1 und b2), mit jeweils hoher Evidenzstufe und geringem Verzerrungspotenzial, und den innovativen Eigenschaften von Insulin icodec kann ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Insulin icodec gegenüber der zVT in den Teilpopulationen a1 und b1 abgeleitet werden. Für die Teilpopulationen a2 und b2 kann aufgrund der jeweilig identischen Grunderkrankung ebenfalls ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen angenommen werden.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In den nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulationen a1 und b1 gab es in den Studienarmen mit Insulin icodec keine Todesfälle. Insulin icodec kontrollierte den Blutzucker effektiv, was sich durch eine schnelle und anhaltende Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes zeigte. In der Teilpopulation a1 im Studienarm mit Insulin icodec lag die Verbesserung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes bei durchschnittlich 1,63 %. In der Teilpopulation b1 lag die Verbesserung durchschnittlich bei 1,05 %. Sowohl in Teilpopulation a1 als auch in Teilpopulation b1 nahmen die Patienten in den Studienarmen mit Insulin icodec im Rahmen des Erwarteten nur geringfügig an Gewicht zu und es gab keinen signifikanten Unterschied zum jeweiligen Vergleichsarm. Die Sorge der Patienten vor einer übermäßigen Gewichtszunahme durch die Insulintherapie kann somit für Insulin icodec durch die Studienergebnisse aus ONWARDS 1 und ONWARDS 4 genommen werden.

Darüber hinaus zeigten auch die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Endpunkte Änderung des Nüchternplasmaglucoese-Wertes sowie die Zeit im Zielbereich eine effektive und vergleichbare Glucosekontrolle sowohl durch Insulin icodec + Metformin als auch durch Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml. In der Teilpopulation a1 war die benötigte Menge an Insulin in beiden Studienarmen ähnlich. In der Teilpopulation b1 benötigten die Patienten im Studienarm mit Insulin icodec statistisch signifikant weniger Gesamtinsulin als im Vergleichsarm.

Insulin icodec demonstrierte insgesamt ein sehr gutes Sicherheitsprofil in allen Sicherheitsendpunkten. UE und UESI jeglichen Schweregrades zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Vergleichsarm. Des Weiteren traten in der Teilpopulation a1 bei keinem Patienten nicht schwere symptomatische, schwere oder schwerwiegende Hypoglykämien auf. In der Teilpopulation b1 gab es nur wenige Patienten mit mindestens einer nicht schweren symptomatischen oder schweren oder schwerwiegenden Hypoglykämie. Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen vor. Insulin icodec kann aufgrund der vorliegenden Daten aus ONWARDS 1 und ONWARDS 4 mit einem mit der zVT vergleichbaren Sicherheitsprofil in der Behandlung Insulin-naiver und Insulin-erfahrener Erwachsener mit T2DM eingesetzt werden.

Durch die von mindestens 7 auf 1 × pro Woche wesentlich verringerte Injektionshäufigkeit wird die Anwendung der Insulintherapie durch Insulin icodec vereinfacht und die Therapiebelastung reduziert. Dies kann erheblich zu einer Überwindung der therapeutischen Trägheit und einer Verbesserung der Therapieadhärenz und -persistenz beitragen (siehe Abschnitt 1.6). Insulin icodec bietet außerdem – bei vergleichbarer Sicherheit v. a. hinsichtlich Hypoglykämien – eine zu etablierten Basalinsulinen vergleichbare Glucosekontrolle, die für eine Vermeidung diabetesassoziierter Komplikationen notwendig ist. Insulin icodec deckt somit jeweils alle Aspekte des therapeutischen Bedarfs für Insulin-naive und Insulin-erfahrene Erwachsene ab und bietet so maßgebliche medizinische Vorteile. In der Gesamtbetrachtung besteht somit ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Insulin icodec. Dieser Zusatznutzen gilt für alle Insulin-naiven und Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit T2DM und damit gleichermaßen für die Teilpopulationen a1, a2, b1 und b2.



**Einleitung zu T1DM (Modulkodierung C)**

Die Behandlung von T1DM zielt entsprechend der S3-Leitlinie darauf ab, die gegenüber Menschen ohne T1DM erhöhte Morbidität und Mortalität zu senken. So sollte das Risiko diabetesassoziierter Komplikationen vorwiegend durch eine geeignete Blutzuckerkontrolle minimiert werden. Trotz vieler verfügbarer Therapieoptionen zur Insulinsubstitution und strukturierter Diabetesbetreuungsmaßnahmen erreicht ein Teil der Patienten mit T1DM nicht die patientenindividuell festgelegten Blutzuckerzielwerte. Dies erhöht langfristig das Risiko für das Auftreten bzw. die Verschlimmerung diabetesassoziierter Komplikationen und kann auch die Lebenserwartung vermindern. Die Gründe für die unzureichende Blutzuckerkontrolle sind vielfältig. Beispielsweise spielen Faktoren wie die Häufigkeit von Insulininjektionen, Angst vor Hypoglykämien und/oder Gewichtszunahme sowie die Komplexität der Therapie mit multiplen Injektionen eine wichtige Rolle. Diese können die Therapieadhärenz und -persistenz negativ beeinflussen. Es besteht somit ein therapeutischer Bedarf an einem einfach zu handhabenden Insulin, das die Belastung durch die Behandlung verringert, die Therapietreue und -persistenz fördert und eine adäquate Blutzuckerkontrolle gewährleistet (siehe Abschnitt 1.6).

***Erwachsene mit T1DM (Modulkodierung C, Population c)***

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der randomisierten, kontrollierten Studie ONWARDS 6, die eine hohe Evidenzstufe und ein geringes Verzerrungspotenzial besitzt.

Die Ergebnisse der Sicherheits- und Morbiditäts-Endpunkte aus ONWARDS 6 belegen eine grundsätzlich sichere Anwendung und effektive Blutzuckerkontrolle. Die Häufigkeit des Auftretens der UE bei der Behandlung mit Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml entsprach der mit Insulin degludec 100 E/ml + Insulin aspart 100 E/ml. Im Verlauf von ONWARDS 6 trat in der Studienpopulation in beiden Studienarmen in den meisten Kategorien eine vergleichbare Anzahl an UESI auf. Dabei war die Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis in fast allen Kategorien der schweren oder schwerwiegenden UESI sehr gering. Schwere und schwerwiegende Reaktionen an der Injektionsstelle traten nicht auf.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Anzahl an Patienten mit mindestens einer nicht schweren symptomatischen oder schweren Hypoglykämie oder klinisch signifikanten Hypoglykämie<sup>2</sup> war statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Studienarmen. Es gab statistisch signifikant mehr Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie im Studienarm mit Insulin icodec. Allerdings zeigte eine zusätzliche Analyse von SUE mit Hypoglykämie-assoziierten PT (u. a. hypoglykämischer Krampfanfall oder Bewusstlosigkeit bei Hypoglykämie) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Bei genauerer Betrachtung der Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie ist festzuhalten, dass nicht alle Patienten notärztlich oder im Krankenhaus behandelt wurden. Die Hypoglykämien dieser Patienten wurden beispielsweise aufgrund von Bewusstlosigkeit oder eingetrübtem Bewusstsein als SUE eingestuft, konnten jedoch durch die Hilfe Angehöriger oder von Arbeitskollegen gelöst werden. Zudem konnte ein Teil der schwerwiegenden Hypoglykämiefälle mit externen Faktoren, wie z. B. gastrointestinaler Infektion oder ausgelassenen Mahlzeiten, in Verbindung gebracht werden. Darüber hinaus führten die schwerwiegenden Hypoglykämien nicht zum Therapieabbruch.

Des Weiteren könnten auch die fehlenden Erfahrungswerte bei der Titration der Insulindosen bei Patienten mit T1DM zu der numerisch unterschiedlichen Anzahl an Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Hypoglykämie zuungunsten von Insulin icodec beigetragen haben. In der Praxis wird im Rahmen der Therapieindividualisierung üblicherweise ein patientenindividuell angepasster Titrationsalgorithmus, bei den meisten Patienten mit T1DM unter Zuhilfenahme eines CGM (Continuous Glucose Monitoring, kontinuierliche Glucosemessung), angewendet.

Demgegenüber hatten die Patienten im Vergleichsarm bereits jahrelange Erfahrungen mit der Titration und der Anwendung von 1 bis 2 × täglich zu verabreichenden Basalinsulinen.

Vor diesem Hintergrund ist im Therapiealltag bei der Behandlung Erwachsener mit T1DM mit Insulin icodec mit einem selteneren Auftreten von Hypoglykämien im Vergleich zum Studienergebnis der ONWARDS 6 zu rechnen.

Die Patienten nahmen unter der Therapie mit Insulin icodec nicht übermäßig und vergleichbar mit Insulin degludec zu. Dabei konnte eine zum Vergleichsarm nicht klinisch relevant unterschiedliche Glucosekontrolle über den gesamten Studienzeitraum sichergestellt werden.

---

<sup>2</sup> Die Auswertung der nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien erfolgte in der G-BA-konformen Operationalisierung. Im Hinblick auf Angaben der Fachinformation und Publikationen können Unsicherheiten bei der Datenerhebung der nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien nicht ausgeschlossen werden. Daher wurde zur umfassenderen Darstellung eine zusätzliche Analyse durchgeführt, die die Anzahl der Patienten mit mindestens einer – in Anlehnung an die Klassifikation der ADA – klinisch signifikanten Hypoglykämie erfasst (basierend auf einem Blutglucose-Wert von < 3,0 mmol/l [54 mg/dl]). Die Auswertung zeigte im Studienarm mit Insulin icodec 263 Patienten, die mindestens eine klinisch signifikante Hypoglykämie aufwiesen, und im Studienarm mit Insulin degludec 100 E/ml 250 Patienten. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen lag nicht vor (RR [95%-KI]: 1,06 [1,00; 1,12], p-Wert: 0,0722).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Darüber hinaus zeigten auch die Ergebnisse der ergänzend dargestellten Endpunkte Änderung des Nüchternplasmaglucose-Wertes sowie Zeit im Zielbereich eine effektive Glucosekontrolle durch Insulin icodec + Insulin aspart 100 E/ml. Zudem waren die Zeiten unterhalb der Zielbereiche in beiden Studienarmen vergleichbar niedrig und haben die international empfohlenen Zielwerte nicht überschritten. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen lag nicht vor. Der Gesamt-Insulinverbrauch war in beiden Studienarmen vergleichbar.

Durch die kontinuierliche Gewährleistung der Insulinversorgung über jeweils eine Woche und die dadurch zu erwartende bessere Blutzuckereinstellung könnte Insulin icodec dazu beitragen, das Risiko für diabetesassoziierte Komplikationen und Ketoazidosen zu senken. Insulin icodec stellt somit eine sichere und wirksame Therapieoption für einen Teil der Erwachsenen mit T1DM dar, die durch die Vereinfachung der Insulintherapie die Therapieadhärenz und -persistenz fördern kann.

Wie bei T2DM wird auch bei T1DM durch die verringerte Injektionshäufigkeit von Insulin icodec die Therapiebelastung reduziert, was sich positiv auf die Therapieadhärenz und -persistenz auswirken kann (siehe Abschnitt 1.6). Dadurch wird ein bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf adressiert. Für einen Teil der Patienten mit T1DM – insbesondere für Patienten, die zu hyperglykämischen Stoffwechselentgleisungen neigen – ergibt sich somit ein medizinischer Vorteil. In der Gesamtbetrachtung ist für Insulin icodec in der Behandlung von Erwachsenen mit T1DM jedoch **ein Zusatznutzen nicht belegt**.

**Fazit zum Zusatznutzen von Insulin icodec**

Die Ergebnisse der vorliegenden Studien (ONWARDS 1, ONWARDS 4 und ONWARDS 6) zeigen, dass die 1 × wöchentliche Anwendung von Insulin icodec im Vergleich zur bisherigen, 1 × bis 2 × täglichen Anwendung (d. h. 7 × bis 14 × wöchentlich) von herkömmlichen Basalinsulinen einen medizinischen Vorteil bietet.

Insbesondere Insulin-naive Erwachsene mit T2DM (Teilpopulationen a1 und a2) werden durch den vereinfachten Einstieg in die Insulintherapie profitieren. Für Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM (Teilpopulationen b1 und b2) stellt Insulin icodec ebenfalls eine vorteilhafte Alternative in der Basalinsulintherapie dar.

Insulin icodec wurde primär für Erwachsene mit T2DM entwickelt und demonstriert als erstes zugelassenes 1 × wöchentliches Basalinsulin in dieser Patientenpopulation ein uneingeschränkt vergleichbares Sicherheitsprofil und eine vergleichbare Glucosekontrolle zu 1 × bis 2 × täglichen Basalinsulinen. Auch ein Teil der Erwachsenen mit T1DM profitiert von der 1 × wöchentlichen Gabe von Insulin icodec.

In der Gesamtbetrachtung besteht aufgrund der vorliegenden Evidenz aus 3 RCT und der innovativen therapeutischen Anwendungsmöglichkeit von Insulin icodec für alle Erwachsenen mit T2DM ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**, für Erwachsene mit T1DM ist der **Zusatznutzen nicht belegt**.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

### Hintergrund zum Diabetes mellitus

Insulin icodec ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus. Diese chronische Stoffwechselerkrankung ist durch einen anhaltend erhöhten Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie) gekennzeichnet und nicht heilbar. In Deutschland leiden ca. 10 % der Erwachsenen an Diabetes mellitus. Es existieren 2 Hauptformen des Diabetes mellitus: T2DM (Anteil > 90 %) und T1DM (Anteil ca. < 5 %), die pathophysiologisch klar voneinander abzugrenzen sind.

T2DM ist eine chronisch fortschreitende Stoffwechselerkrankung und tritt vermehrt ab dem 50. Lebensjahr auf. Gekennzeichnet ist T2DM durch eine Beeinträchtigung der Insulin-vermittelten Blutzuckerregulation, die v. a. durch eine verminderte Insulinsekretion der  $\beta$ -Zellen in den Langerhans'schen Inseln der Bauchspeicheldrüse und/oder eine reduzierte Insulinwirksamkeit im peripheren Gewebe (Insulinresistenz) entsteht. Durch den resultierenden erhöhten Blutzuckerspiegel haben Menschen mit T2DM ein hohes Risiko für diabetesassoziierte Komplikationen (Mikro- und Makroangiopathien). Unbehandelt kann die Erkrankung z. B. zu Schlaganfall, Erblindung oder Amputation führen; entsprechend ist die Mortalität gegenüber Menschen ohne T2DM deutlich erhöht.

T1DM beginnt meist im Kindes- oder Jugendalter, Diagnosen sind aber auch im Erwachsenenalter möglich. Die Erkrankung ist durch einen absoluten Insulinmangel durch Autoimmunprozesse gekennzeichnet. Der dadurch erhöhte Blutzuckerspiegel führt, wie bei T2DM, zu einem deutlichen Risiko für diabetesassoziierte Komplikationen. Unbehandelt führt T1DM zum Tod.

**Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne oder mit kardiovaskulärer Erkrankung (Modulkodierung A, Teilpopulationen a1 und a2) und Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne oder mit kardiovaskulärer Erkrankung (Modulkodierung B, Teilpopulationen b1 und b2)**

Die Therapie des T2DM folgt gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) einem stufenweisen Vorgehen. Jede Therapiestufe zielt auf die Verbesserung der Blutzuckerkontrolle und die Reduktion des kardiovaskulären Risikos ab. Erreichen die Patienten ihre Therapieziele nicht, wird die Therapie angepasst oder intensiviert. Die Therapieauswahl richtet sich neben den patientenindividuellen Therapiezielen auch nach dem Vorliegen von manifesten kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. Myokardinfarkt oder Hirninfarkt).

Der G-BA konkretisiert 4 Teilpopulationen für die Anwendung von Insulin icodec für T2DM (siehe Tabelle 1-4), die den Zielpopulationen entsprechen.

Unter der Modulkodierung A werden Insulin-naive Erwachsene betrachtet, die trotz Diät, Bewegung und mindestens 2 NIAD keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht.

Unter der Modulkodierung B werden Insulin-erfahrene Erwachsene betrachtet, die trotz Diät, Bewegung und Insulintherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben. Diese sollen eine Eskalation der Insulintherapie erhalten.

Es werden jeweils Patienten ohne (Teilpopulation a1 und b1) und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Teilpopulation a2 und b2) unterschieden.

**Erwachsene mit T1DM (Modulkodierung C, Population c)**

Aufgrund der Chronizität der Erkrankung müssen Menschen mit T1DM lebenslang Insulin zuführen, um den Insulinmangel auszugleichen. Insulin icodec als Basalinsulin ist bei Erwachsenen mit T1DM in Kombination mit Bolusinsulin zu verabreichen. Bei der kombinierten Insulintherapie werden die 2 Therapieformen CT (Konventionelle Therapie [Conventional Therapy]) und ICT unterschieden. In Deutschland ist der Behandlungsstandard bei Menschen mit T1DM die ICT.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Der therapeutische Bedarf von Patienten mit T2DM und mit T1DM ist ähnlich. Aufgrund der unterschiedlichen Pathophysiologien erfolgt die Betrachtung jedoch getrennt voneinander.

**Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne oder mit kardiovaskulärer Erkrankung (Modulkodierung A, Teilpopulationen a1 und a2) und Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne oder mit kardiovaskulärer Erkrankung (Modulkodierung B, Teilpopulationen b1 und b2)**

Trotz verschiedenster Therapieoptionen gehört T2DM zu den größten gesundheitlichen Herausforderungen weltweit. Viele Patienten erreichen keine ausreichende Kontrolle des Blutzuckerspiegels und haben somit ein erhöhtes Risiko für diabetesassoziierte Komplikationen. Die leitliniengerechte Therapie von T2DM folgt einer stufenweisen Anpassung der Therapie, sofern keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wird. Die späten Stufen der Therapie mit Insulinen werden jedoch häufig nicht zeitgerecht begonnen (therapeutische Trägheit) oder intensiviert. Des Weiteren bestehen Herausforderungen hinsichtlich der Therapieadhärenz und -persistenz bei der Behandlung mit Insulinen.

Dies ist unter anderem auf die hohe Belastung durch tägliche (Basal-)Insulininjektionen zurückzuführen. Die therapeutische Trägheit und fehlende Therapieadhärenz und -persistenz erhöhen das Risiko von diabetesassoziierten Komplikationen.

Für die Teilpopulationen der Erwachsenen mit T2DM besteht somit ein therapeutischer Bedarf hinsichtlich folgender Aspekte:

- Vereinfachung der komplexen Behandlung und Reduktion der Belastung bedingt durch tägliche Insulininjektionen und Blutzuckermessungen (Insulin-naive Erwachsene) bzw. tägliche Basalinsulininjektionen (Insulin-erfahrene Erwachsene),
- Verbesserung der Therapieadhärenz und -persistenz der Insulinbehandlung,
- Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle zur Vermeidung von diabetesassoziierten Komplikationen.

Für Insulin-naive Erwachsene besteht noch ein weiterer Aspekt zum therapeutischen Bedarf:

- Überwindung der therapeutischen Trägheit hinsichtlich der Initiation einer zeit- und leitliniengerechten Insulintherapie.

Insulin icodec ist wirksam und sicher. Im Vergleich zu herkömmlichen täglich zu verabreichenden Basalinsulinen erfordert Insulin icodec durch seine besonderen pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften wesentlich weniger Injektionen (1 × wöchentlich gegenüber 1 bis 2 × täglich, d. h. 52 gegenüber mindestens 365 pro Jahr). Insulin icodec kann somit die therapeutische Trägheit überwinden, indem es durch die vereinfachte Anwendung die Initiierung einer zeit- und leitliniengerechten Insulintherapie ermöglicht. Für Insulin-erfahrene Patienten, die eine Eskalation der Insulintherapie erhalten, und/oder deren Hilfspersonen kann die Komplexität der Behandlung und somit die Belastung durch den Wegfall der meist bedtime verabreichten Basalinsulingabe reduziert werden. Seltener Injektionen fördern außerdem die Therapieadhärenz und -persistenz. Insgesamt wird dadurch eine adäquate Blutzuckerkontrolle sichergestellt. Somit kann Insulin icodec den therapeutischen Bedarf decken. Langfristig könnten so durch Insulin icodec diabetesassoziierte Komplikationen reduziert werden.

### **Erwachsene mit T1DM (Modulkodierung C, Population c)**

Menschen mit T1DM sind auf die lebenslange Therapie mit Insulin angewiesen. Trotz der Verfügbarkeit verschiedener Insuline und dem Einsatz technischer Hilfsmittel ist die Insulintherapie (üblicherweise als ICT) komplex, belastend und mit Risiken für die Patienten verbunden. Dadurch reduziert sich die Therapieadhärenz und -persistenz, was zu einer schlechteren Blutzuckerkontrolle und folglich einem erhöhten Risiko für diabetesassoziierte (Akut-)Komplikationen führt.

Insulin icodec wurde primär für Menschen mit T2DM entwickelt. Es stellt jedoch auch für einen Teil der Erwachsenen mit T1DM eine wichtige Therapieoption dar. Der therapeutische Bedarf für diese Patienten ergibt sich hauptsächlich aus folgenden 3 Aspekten:

- Vereinfachung der komplexen Behandlung und Reduktion der Belastung bedingt durch tägliche Basalinsulininjektionen,
- Verbesserung der Therapieadhärenz und -persistenz der Insulinbehandlung,
- Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle zur Reduktion des Risikos für diabetesassoziierte Komplikationen und Ketoazidosen.

Insulin icodec ist vergleichbar wirksam wie herkömmliche, täglich zu verabreichende Basalinsuline und erfordert durch seine besonderen pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften weniger Injektionen (1 × wöchentlich gegenüber 1 bis 2 × täglich, d. h. 52 gegenüber mindestens 365 pro Jahr).

Die Komplexität der Insulinbehandlung und somit die Belastung der Patienten und/oder Hilfspersonen kann durch den Wegfall der meist bedtime verabreichten Basalinsulingabe reduziert werden. Durch diese geringere Komplexität der Therapie und die effiziente Blutzuckersenkung hat Insulin icodec als erstes 1 × wöchentlich zu verabreichendes Insulinanalogon das Potenzial, die Therapieadhärenz und -persistenz bei T1DM zu erhöhen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Durch die kontinuierliche Gewährleistung der Insulinversorgung über jeweils eine Woche und die dadurch zu erwartende bessere Blutzuckereinstellung könnte Insulin icodec dazu beitragen, das Risiko für diabetesassoziierte Komplikationen und Ketoazidosen zu senken. Somit kann Insulin icodec den therapeutischen Bedarf für einen Teil der Patienten mit T1DM – insbesondere Patienten, die zu hyperglykämischen Stoffwechsellagen neigen – decken.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	a1) Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung	185.903
	a2) Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung	171.602
B	b1) Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung	344.468
	b2) Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung	317.971
C	c) Erwachsene mit T1DM	161.737
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus		



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	a1) Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung	a1) Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	185.903
	a2) Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung	a2) Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	171.602
B	b1) Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung	b1) Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	344.468
	b2) Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung	b2) Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	317.971
C	c) Erwachsene mit T1DM	c) Erwachsene mit T1DM	Zusatznutzen nicht belegt	161.737
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	a1) Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung	920,56 € – 1.816,42 € (Insulin icodec + Metformin)
	a2) Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung	1.579,86 € – 2.654,06 € (Insulin icodec + Metformin + Empagliflozin)
B	b1) Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung	1.210,52 € – 1.942,30 € (Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin])
	b2) Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung	1.904,52 € – 2.884,03 € (Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin] + Metformin + Empagliflozin)
C	c) Erwachsene mit T1DM	1.210,52 € – 1.942,30 € (Insulin icodec + Humaninsulin [Bolusinsulin])
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ergeben sich Spannen im Behandlungsmodus sowie im Verbrauch pro Gabe, folglich werden die Jahrestherapiekosten je Kombinationstherapie als Spanne angegeben.</p> <p>T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>b</sup>	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurz- bezeichnung			
A	a1) Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung	Humaninsulin [Basalinsulin] + Metformin	Teilpopulation a1	684,17 € – 1.446,82 €
	a2) Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung	Humaninsulin [Basalinsulin] + Metformin + Empagliflozin oder Dapagliflozin oder Liraglutid	Teilpopulation a2	1.343,47 € – 3.899,88 € (untere Spanne: Humaninsulin [Basalinsulin] + Metformin + Empagliflozin; obere Spanne: Humaninsulin [Basalinsulin] + Metformin + Liraglutid)
B	b1) Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung	Eskalation der Insulintherapie: • ICT oder • ICT + Metformin oder Dulaglutid	Teilpopulation b1	1.207,93 € – 3.075,39 € (untere Spanne: ICT; obere Spanne: ICT + Dulaglutid)
	b2) Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung	Eskalation der Insulintherapie: • ICT + Metformin + Empagliflozin oder Dapagliflozin oder Liraglutid	Teilpopulation b2	1.901,93 € – 4.458,34 € (untere Spanne: ICT + Metformin + Empagliflozin; obere Spanne: ICT + Metformin + Liraglutid)
C	c) Erwachsene mit T1DM	ICT: • Humaninsulin oder • Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro)	Population c	1.148,14 € – 2.336,18 € (untere Spanne: Insulin glargin + Humaninsulin [Bolusinsulin]; obere Spanne: Insulin detemir + Humaninsulin [Bolusinsulin])
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Dargestellt ist die Operationalisierung der zVT nach Ansicht von Novo Nordisk (Erläuterungen siehe Abschnitt 1.4 bzw. Module 3A, 3B und 3C).</p> <p>ICT: Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Therapy); T1DM: Typ 1 Diabetes mellitus; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

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

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

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

### Angaben aus der Fachinformation

#### *Anforderungen unabhängig von der Diabetesform*

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

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

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Während der Umstellung von täglichem Basalinsulin auf wöchentliches Insulin icodec können Medikationsfehler auftreten. Es kann z. B. zu Verwechslungen mit anderen Insulinpräparaten oder zu Dosierungsfehlern kommen, oder der Patient vergisst, die empfohlene einmalige Aufsättigungsdosis nach der ersten Injektion wegzulassen. Diese Fehler können eine Hypoglykämie oder Hyperglykämie und/oder andere klinische Konsequenzen zur Folge haben. Daher müssen die Patienten angewiesen werden, zu überprüfen, ob sie das richtige Insulin und die richtige Dosis injizieren, insbesondere bei der 1. und 2. Injektion.

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

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

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

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

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

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

### ***Spezielle Anforderungen für Erwachsene mit T2DM***

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

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

***Spezielle Anforderungen für Erwachsene mit T1DM***

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

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

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

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

**Anforderungen aus dem EPAR**

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