

Insulin icodec (Diabetes mellitus Typ 2)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-91

Version: 1.0

Stand: 28.11.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1894

DOI: 10.60584/A24-91

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Insulin icodec (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.08.2024

Interne Projektnummer

A24-91

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-91>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Insulin icodec (Diabetes mellitus Typ 2); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-91>.

Schlagwörter

Insulin Icodec, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung, NCT04460885, NCT04880850

Keywords

Insulin Icodec, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment, NCT04460885, NCT04880850

Medizinisch-fachliche Beratung

- Andreas Barthel

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

Beteiligung von Betroffenen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Teresa Labahn
- Stefanie Reken
- Dorothee Ehlert
- Simone Heß
- Kirsten Janke
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat
- Katherine Rascher
- Min Ripoll

Inhaltsverzeichnis

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

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind dabei Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2.

1.2 Verlauf des Projekts

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

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

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

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

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

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

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

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 7	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A und B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A und B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.4
I Abbildungsverzeichnis	I.6
I Abkürzungsverzeichnis	I.7
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.8
I 2 Fragestellung.....	I.22
I 3 Fragestellung 1: Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, 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 (ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung)..	I.27
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.27
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.37
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.37
I 4 Fragestellung 2: Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, 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 (mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)..	I.38
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.38
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.39
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.39
I 5 Fragestellung 3: Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung)	I.41
I 5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.41
I 5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.48
I 5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.48
I 6 Fragestellung 4: Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)	I.49
I 6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.49
I 6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.50
I 6.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.50

I 7	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.51
I 8	Literatur.....	I.53
I Anhang A	Suchstrategien.....	I.57
I Anhang B	Flussdiagramme zur Bildung der Teilpopulationen durch den pU.....	I.58
I Anhang B.1	Fragestellung 1 (vom pU als Teilpopulation a1 bezeichnet).....	I.58
I Anhang B.2	Fragestellung 2 (vom pU als Teilpopulation a2 bezeichnet).....	I.60
I Anhang B.3	Fragestellung 3 (vom pU als Fragestellung b1 bezeichnet)	I.62
I Anhang B.4	Fragestellung 4 (vom pU als Fragestellung b2 bezeichnet)	I.63
I Anhang C	Ergänzende Darstellung der Studie ONWARDS 1 (Fragestellung 1).....	I.64
I Anhang C.1	Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika	I.64
I Anhang C.2	Ergebnisse	I.70
I Anhang C.3	Häufige Nebenwirkungen	I.72
I Anhang D	Ergänzende Darstellung der Studie ONWARDS 4 (Fragestellung 3).....	I.74
I Anhang D.1	Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika	I.74
I Anhang D.2	Ergebnisse	I.80
I Anhang D.3	Häufige Nebenwirkungen	I.83
I Anhang E	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.86

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Insulin icodec.....	I.9
Tabelle 3: Insulin icodec – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.20
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Insulin icodec.....	I.23
Tabelle 5: Insulin icodec – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.51
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Nichtinsulin-Antidiabetika vs. Insulin glargin + Nichtinsulin-Antidiabetika	I.64
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Nichtinsulin-Antidiabetika vs. Insulin glargin + Nichtinsulin-Antidiabetika	I.65
Tabelle 8: Charakterisierung der Population sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin (vom pU vorgelegte Teilpopulation).....	I.67
Tabelle 9: Angaben zu oralen antidiabetischen Therapien zu Screening (≥ 10 Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Nichtinsulin-Antidiabetika vs. Insulin glargin + Nichtinsulin-Antidiabetika (Gesamtpopulation).....	I.68
Tabelle 10: Angaben zu antidiabetischen Hintergrund-Therapien zu Screening – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Nichtinsulin-Antidiabetika vs. Insulin glargin + Nichtinsulin-Antidiabetika (Gesamtpopulation).....	I.69
Tabelle 11: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin (vom pU vorgelegte Teilpopulation)	I.70
Tabelle 12: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte: HbA1c, Körpergewicht, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin (vom pU vorgelegte Teilpopulation).....	I.72
Tabelle 13: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin (vom pU vorgelegte Teilpopulation)	I.73
Tabelle 14: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart ± Nichtinsulin-Antidiabetika vs. Insulin glargin + Insulin aspart ± Nichtinsulin-Antidiabetika.....	I.74
Tabelle 15: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart ± Nichtinsulin-Antidiabetika vs. Insulin glargin + Insulin aspart ± Nichtinsulin-Antidiabetika	I.75
Tabelle 16: Charakterisierung der Population sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin glargin + Insulin aspart (vom pU vorgelegte Teilpopulation).....	I.77

Tabelle 17: Angaben zu Insulin-Therapie-Regimen zu Screening – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart ± Nichtinsulin-Antidiabetika vs. Insulin glargin + Insulin aspart ± Nichtinsulin-Antidiabetika (Gesamtpopulation)	I.78
Tabelle 18: Angaben zu oralen antidiabetischen Therapien zu Screening (≥ 10 Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart ± Nichtinsulin-Antidiabetika vs. Insulin glargin + Insulin aspart ± Nichtinsulin-Antidiabetika (Gesamtpopulation)	I.79
Tabelle 19: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin glargin + Insulin aspart (vom pU vorgelegte Teilpopulation)	I.80
Tabelle 20: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte: HbA1c, Körpergewicht, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin glargin + Insulin aspart (vom pU vorgelegte Teilpopulation).....	I.82
Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin glargin + Insulin aspart (vom pU vorgelegte Teilpopulation)	I.84
Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin glargin + Insulin aspart (vom pU vorgelegte Teilpopulation)	I.84
Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin glargin + Insulin aspart (vom pU vorgelegte Teilpopulation)	I.85

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm zur Bildung der Teilpopulation durch den pU, Studie ONWARDS 1 (Patientinnen und Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung).....	I.58
Abbildung 2: Flussdiagramm zur Bildung der Teilpopulation durch den pU, Studie ONWARDS 5 (Patientinnen und Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung).....	I.59
Abbildung 3: Flussdiagramm zur Bildung der Teilpopulation durch den pU, Studie ONWARDS 1 (Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung).....	I.60
Abbildung 4: Flussdiagramm zur Bildung der Teilpopulation durch den pU, Studie ONWARDS 5 (Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung).....	I.61
Abbildung 5: Flussdiagramm zur Bildung der Teilpopulation durch den pU, Studie ONWARDS 4 (Patientinnen und Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung).....	I.62
Abbildung 6: Flussdiagramm zur Bildung der Teilpopulation durch den pU, Studie ONWARDS 4 (Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung).....	I.63
Abbildung 7: Gesamtdosis Insulin (E) je Behandlungswoche – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin glargin + Insulin aspart, Studie ONWARDS 4 (vom pU vorgelegte Teilpopulation).....	I.83

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CGM	kontinuierliche Glukosemessung (Continuous Glucose Monitoring)
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
E	Einheit
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	Glukagon-like Peptide 1
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
ICT	intensivierte Insulintherapie (intensified conventional therapy)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
PT	bevorzugter Begriff (Preferred Term)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT2	Sodium dependent Glucose Transporter-2 (Natrium-Glukose-Cotransporter-2)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin icodec im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Insulin icodec

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin
2	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin, oder ▪ Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin, oder ▪ Humaninsulin + Metformin + Liraglutid
3	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])
4	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eskalation der Insulintherapie: konventionelle Therapie (CT) bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT), jeweils in Kombination mit Metformin und Empagliflozin oder Dapagliflozin oder Liraglutid
<p>a. Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von Komorbiditäten bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, KHK, Nierenerkrankung u. a.) und im Besonderen bei Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten, eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der jeweiligen Komorbiditäten, insbesondere durch Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der vorliegenden Erkrankungen durchgeführt wird. ▫ Bei Patientinnen und Patienten, die Insulin erhalten, sollte regelmäßig geprüft werden, ob die Indikation für eine Insulintherapie noch besteht bzw. ob ggf. eine Deeskalation der Insulintherapie möglich und angezeigt ist. ▫ Das Fortführen einer(/s) unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. ▫ Bei den bestimmten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Patientengruppen a2, b1 und b2 (d. h. den Fragestellungen 2, 3 und 4) handelt es sich jeweils um gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen. <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>CT: konventionelle Therapie; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie; KHK: koronare Herzkrankheit</p>		

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die vom G-BA und pU benannten Teilpopulationen a1, a2, b1 und b2 die Bezeichnungen Fragestellungen 1 bis 4 entsprechend den Fragestellungen in Tabelle 2 verwendet.

Im Kontext der vorliegenden Bewertung sind 2 Aspekte hervorzuheben:

- 1) Die Beschreibung der Population für Fragestellung 1 („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“) spiegelt wider, dass (anders als beim Diabetes mellitus Typ 1) eine Insulintherapie beim Diabetes mellitus Typ 2 an letzter Stelle der Therapieoptionen steht und erst zum Einsatz kommt, wenn alle anderen vorgeschalteten medikamentösen (und nicht medikamentösen) Therapieoptionen erfolglos waren.
- 2) Die Formulierung „Erwachsene..., die mit ihrer/m bisherigen/m Therapie/Regime...keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben“ verdeutlicht, dass hier jeweils Patientengruppen beschrieben werden, bei denen aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle eine Therapieintensivierung notwendig ist. Dies führt folgerichtig dazu, dass gemäß Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA jeweils eine Therapieeskalation gefordert wird. Eine Umstellung der Insulintherapie auf Insulin icodec (z. B. von Insulin glargin oder anderen täglich verabreichten Basalinsulinen), welche aus anderen Gründen als unzureichender Blutzuckerkontrolle erfolgt, ist somit nicht Teil der Fragestellungen der vorliegenden Bewertung. Ebenso gibt es keine weiteren Fragestellungen, welche die Anwendung von Insulin icodec bei therapeutisch bereits maximal eskalierten Patientinnen und Patienten abbilden.

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellungen weitgehend. Dabei gibt er für Fragestellungen 3 und 4 an, dass er im Gegensatz zum G-BA nur die intensivierte Insulintherapie (intensified conventional therapy [ICT]) als relevante Eskalation der Insulintherapie ansieht. Für Fragestellung 3 gibt der pU zudem an, dass er die Weiterbehandlung mit Nichtinsulin-Antidiabetika (darunter Metformin, Dulaglutid, Empagliflozin, Dapagliflozin und Liraglutid) bei Insulin-erfahrenen Erwachsenen ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung zusätzlich zur ICT als regelhaft indiziert ansieht. Für die von ihm zu Fragestellung 3 vorgelegten Daten berücksichtigt er entsprechend der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie jedoch ausschließlich Patientinnen und Patienten, die keine Begleitbehandlung mit Nichtinsulin-Antidiabetika erhielten. Für alle 4 Fragestellungen beschreibt der pU darüber hinaus, dass der G-BA Insulinanaloga zwar nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt habe, Insulin glargin vom G-BA jedoch als geeigneter Komparator angesehen wird. Dazu bezieht der pU sich auf ein Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 16.08.2022. Zu weiteren Insulinanaloga äußert sich der

pU im Dossier zwar nicht, berücksichtigt für seine Bewertung jedoch auch Studien, in denen Insulin aspart angewendet wurde, während er Studien, in denen Insulin degludec eingesetzt wurde, mit der Begründung ausschließt, dass weder Humaninsulin noch Insulin glargin, sondern Insulin degludec, als Komparator eingesetzt wurde.

Für die vorliegende Bewertung bleiben die zuvor beschriebenen Abweichungen ohne Konsequenz, da der pU für keine der Fragestellungen geeignete Daten zum Vergleich von Insulin icodec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt.

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

Fragestellung 1: Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, 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 (ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung)

Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie zum Vergleich von Insulin icodec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Gegensatz dazu identifiziert der pU zunächst die 3 potenziell geeigneten Studien NN1436-4383, NN1436-4477 (im Folgenden ONWARDS 1) und NN1436 4481 (im Folgenden ONWARDS 5), in denen jeweils Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht wurden. Da in diesen Studien verschiedene Begleitmedikationen erlaubt waren, die nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen, prüft der pU die potenziell geeigneten Studien zunächst darauf, ob sich jeweils eine relevante Teilpopulation für Fragestellung 1 (vom pU im Dossier als Fragestellung a1 bezeichnet) abgrenzen lässt. Dabei versucht der pU auf Basis der vorliegenden Angaben für die von ihm identifizierten potenziell geeigneten Studien jeweils eine Teilpopulation von Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 abzugrenzen, die begleitend zu der jeweiligen Insulingabe ausschließlich in Kombination mit Metformin behandelt werden und zudem mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln vorbehandelt sind. Nach Angabe des pU in Modul 4 A des Dossiers kann eine Teilpopulation, die ausreichend Patientinnen und Patienten für eine Nutzenbewertung umfasst, für Fragestellung 1 lediglich für die Studie ONWARDS 1 gebildet werden, weshalb der pU in Modul 4 A des Dossiers für Fragestellung 1 ausschließlich Ergebnisse zu einer Teilpopulation dieser Studie für seine Bewertung heranzieht. Die vom pU vorgelegten Daten zur Teilpopulation der Studie ONWARDS 1 eignen sich jedoch nicht für die Nutzenbewertung von Insulin icodec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dies ist maßgeblich darin begründet, dass aus den vorgelegten Unterlagen nicht hervorgeht, dass bei der vom pU vorgelegten Teilpopulation die nicht medikamentösen und medikamentösen Behandlungsoptionen mit Nichtinsulin-Antidiabetika ausgeschöpft waren und demzufolge eine Indikation zur Insulintherapie bestand. Die Gründe hierfür werden im Folgenden erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie ONWARDS 1

Bei der Studie ONWARDS 1 handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Insulin icodec mit Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Nichtinsulin-Antidiabetika mit einer Behandlungsdauer von 78 Wochen. Es wurden Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen der Anteil des glykierten Hämoglobins (HbA1c-Wert) zu Studieneinschluss zwischen $\geq 7,0\%$ und $\leq 11,0\%$ lag. Ausgeschlossen von der Studienteilnahme waren Patientinnen und Patienten, bei denen innerhalb von 180 Tagen vor dem Tag des Screenings ein Myokardinfarkt, ein Schlaganfall oder eine Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris oder aufgrund von einer transitorischen ischämischen Attacke aufgetreten war oder bei Screening eine chronische Herzinsuffizienz (New-York-Heart-Association[NYHA]-Klasse IV) vorlag. Ebenso ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten, bei denen eine Änderung ihres Lebensstils mit Einfluss auf die Blutzuckerkontrolle zu erwarten war.

In der Studie ONWARDS 1 wurde der Vergleich von Insulin icodec mit Insulin glargin untersucht, jeweils in Kombination mit den bisher eingenommenen Nichtinsulin-Antidiabetika. Erlaubt waren dabei gemäß Einschlusskriterien Mono- oder Kombinationstherapien mit Metformin, Sulfonylharnstoffen, Gliniden, DPP-4-Inhibitoren, Natrium-Glukose-Cotransporter-2(SGLT2)-Inhibitoren, Thiazolidindionen, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren, oralen oder injizierbaren Glukagon-like Peptide-1[GLP-1]-Rezeptoragonisten. Die Begleittherapie sollte für mindestens 90 Tage vor Studieneinschluss in stabiler Dosierung verabreicht worden sein und musste während der Studie fortgeführt werden. Nur Sulfonylharnstoffe und Glinide mussten zum Zeitpunkt der Randomisierung abgesetzt werden.

Die Behandlung mit Insulin icodec im Interventionsarm erfolgte weitgehend entsprechend den Vorgaben der Fachinformation, ebenso wie die Gabe von Insulin glargin im Vergleichsarm. Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen mussten ihren Nüchternblutzucker auf einen Wert zwischen 80 bis 130 mg/dl titrieren.

In die Studie wurden insgesamt 984 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 den beiden Behandlungsarmen Insulin icodec (N = 492) und Insulin glargin (N = 492), jeweils in Kombination mit der bestehenden Therapie mit Nichtinsulin-Antidiabetika randomisiert zugeteilt. Eine Stratifizierung erfolgte nicht. Der pU legt Daten einer Teilpopulation der Studie

ONWARDS 1 vor: Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung, die während der Studie ausschließlich Metformin zusätzlich zu Insulin icodec bzw. Insulin glargin erhielten und die bereits mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln behandelt wurden. Darüber hinaus berücksichtigt der pU ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung in der Vorgeschichte. Diese Teilpopulation umfasst 37 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 28 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA1c-Wertes nach 52 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn. Sekundäre Endpunkte umfassten Endpunkte der Kategorie Morbidität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Studie ONWARDS 1 für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Indikation für Insulintherapie liegt für die vom pU gebildete Teilpopulation der Studie

ONWARDS 1 nicht vor

Gemäß Unterteilung des Anwendungsgebiets durch die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie muss bei Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung 1 eine Indikation zur Insulintherapie bestehen. Die Indikation für eine Insulintherapie war jedoch kein explizites Einschlusskriterium der Studie ONWARDS 1. Gemäß Nationaler VersorgungsLeitlinie (NVL) zum Diabetes mellitus Typ 2 wird eine Insulintherapie erst bei Nichterreichen des individuellen Therapieziels trotz Ausschöpfen der nicht medikamentösen Maßnahmen und der medikamentösen Therapie empfohlen. Des Weiteren kommt eine Insulintherapie bei metabolischen Entgleisungen, bei Gabe von diabetogenen Medikamenten (z. B. Glukokortikoide) sowie bei stark eingeschränkter Nierenfunktion infrage. Aus den vorgelegten Unterlagen geht jedoch weder hervor, dass bei der vom pU vorgelegten Teilpopulation die nicht medikamentösen und medikamentösen Behandlungsoptionen mit Nichtinsulin-Antidiabetika ausgeschöpft waren, noch, dass einer der weiteren (alternativen) Gründe für den Beginn einer Insulintherapie gegeben war.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise darauf, dass nicht medikamentöse Maßnahmen in der Studie angewendet wurden. Patientinnen und Patienten, bei denen eine Änderung ihres Lebensstils mit Einfluss auf die Blutzuckerkontrolle zu erwarten war, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. In den Einschlusskriterien der Studie finden sich zudem weder Vorgaben dazu, dass die Patientinnen und Patienten bestimmte Vortherapien in der Vergangenheit erhalten haben müssen, noch finden sich Angaben zu den in der Vergangenheit verabreichten Vortherapien für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Aus den Angaben im Erhebungsbogen (Case Report Form [CRF]) geht auch nicht hervor, dass entsprechende Angaben zu Vortherapien in der Studie ONWARDS 1 erhoben wurden, sondern ausschließlich Angaben zur Begleitmedikation während des Screenings, die während der Studie stabil fortgeführt wurde, mit Ausnahme von Sulfonylharnstoffen und

Gliniden, die zu Studienbeginn abgesetzt werden mussten. Daher kann der pU für die Bildung der Teilpopulation bezüglich der Vorbehandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Medikamenten sowie bezüglich der sich aus der Indikation zur Insulintherapie ergebenden notwendigen Vorbehandlungen ausschließlich auf Vorgaben bzw. Angaben zu bestehenden Begleitmedikationen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses zurückgreifen.

Auch die Begleitbehandlung mit Metformin, die gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie des G-BA als Begleitbehandlung für die Patientengruppe in Fragestellung 1 notwendig ist, konnte ausschließlich als bestehende Begleitmedikation zum Zeitpunkt des Screenings fortgeführt werden. Eine Umstellung der Begleitmedikation (beispielsweise von einer Behandlung mit mindestens 2 Nichtinsulin-Antidiabetika) auf eine Insulingabe in Kombination mit Metformin war gemäß Studienplanung nicht vorgesehen. Damit lässt sich die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die eine bisherige medikamentöse Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln erhalten haben, und für die der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt sieht, nur darüber abgrenzen, dass Patientinnen und Patienten mit einer Begleittherapie bestehend aus Metformin + Sulfonylharnstoffen und / oder Gliniden zu Screening berücksichtigt wurden. Dass diese Patientinnen und Patienten in der Vorgeschichte bereits weitere medikamentöse Therapien erhalten haben, geht aus den vorliegenden Angaben nicht hervor. Bei einer Vortherapie ausschließlich mit Metformin + Sulfonylharnstoffen und / oder Gliniden ist jedoch nicht davon auszugehen, dass bereits alle anderen medikamentösen Behandlungsoptionen ausgeschöpft sind, sodass eine Indikation für eine Insulintherapie besteht. Als Intensivierung der Therapie vor Beginn der Insulingabe wäre für Patientinnen und Patienten der vorgelegten Teilpopulation, die zum Zeitpunkt des Screenings eine antidiabetische Therapie aus Metformin + Sulfonylharnstoffen / Gliniden erhalten, gemäß Therapie-Algorithmus der NVL vielmehr die Auswahl eines zusätzlichen oder alternativen antidiabetischen Medikaments indiziert. Entsprechend ist auch gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung zu Tirzepatid (in der Indikation Diabetes mellitus Typ 2) zunächst eine insulinfreie Mehrfachkombination bestehend aus Metformin und zwei weiteren Wirkstoffen einzusetzen (Empagliflozin und Liraglutid oder Empagliflozin und Sitagliptin). Bei der Eskalation von der Zweifachkombination auf die Dreifachkombination ist zu prüfen, ob dadurch eine ausreichende Blutzuckersenkung erreicht werden kann, oder letztlich doch der Beginn einer Insulintherapie in Erwägung zu ziehen ist. Im Gegensatz zum Diabetes mellitus Typ 1, steht eine Insulintherapie beim Diabetes mellitus Typ 2 damit an letzter Stelle der Therapieoptionen und kommt erst zum Einsatz, wenn alle anderen vorgeschalteten medikamentösen (und nicht medikamentösen) Therapieoptionen erfolglos waren.

Aus Angaben für die gesamte Studienpopulation der Studie ONWARDS 1 zur Therapie zum Zeitpunkt des Screenings geht hervor, dass eine Therapie mit einer Kombination aus mehreren oralen antidiabetischen Mitteln oder beispielsweise die Anwendung von SGLT2-Inhibitoren,

DPP-4-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptoragonisten durchaus gängig war, bevor diese Patientinnen und Patienten während der Studie dann zusätzlich Insulin erhielten. Für diese Patientinnen und Patienten wäre eine Indikation für Insulin gegebenenfalls denkbar. Da für sie jedoch durch die Fortführung ihrer bisherigen antidiabetischen Therapie (z. B. mit SGLT2-Inhibitoren, DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten) die zweckmäßige Vergleichstherapie (welche für Fragestellung 1 aus Humaninsulin + Metformin besteht) nicht umgesetzt ist, können auch diese Patientinnen und Patienten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Insgesamt wird für die Patientinnen und Patienten in der vom pU vorgelegten Teilpopulation auf Basis der vorliegenden Angaben davon ausgegangen, dass bei ihnen (noch) keine Indikation für eine Insulintherapie bestand. Aus diesem Grund ist die Studie ONWARDS 1 für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Unabhängig von der Frage der Eignung der Studie ONWARDS 1 liegen für die vom pU vorgelegte Teilpopulation keine aussagekräftigen Daten zu Nutzenendpunkten (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) vor. Zum einen wurde in der Studie die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben, zum anderen traten aufgrund der kurzen Studiendauer zu weiteren patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten (sowie für die Mortalität) keine Ereignisse auf.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegende Fragestellung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin icodec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, 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 (mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)

Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie zum Vergleich von Insulin icodec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Gegensatz dazu identifiziert der pU zunächst die 3 potenziell geeigneten Studien NN1436-4383, ONWARDS 1 und ONWARDS 5. Für diese Studien, in denen jeweils Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht wurden, prüft der pU analog zu seinem Vorgehen in Fragestellung 1 jeweils, ob sich eine relevante Teilpopulation für Fragestellung 2 (vom pU im Dossier als Fragestellung a2 bezeichnet) abgrenzen lässt. Nach Angabe des pU lässt sich für

diese Fragestellung jedoch für keine der Studien eine Population für die direkte Herleitung des Zusatznutzens abgrenzen, sodass der pU keine Daten für Fragestellung 2 vorlegt.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegende Fragestellung keine Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin icodec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 3: Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung)

Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie zum Vergleich von Insulin icodec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die Studie NN1436-4480 (nachfolgend ONWARDS 4), in der Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht wurden. Für diese Studie kommt der pU nach entsprechender Prüfung zu dem Ergebnis, dass sich eine relevante Teilpopulation für Fragestellung 3 (vom pU im Dossier als Fragestellung b1 bezeichnet) abgrenzen lässt, die die Vorgaben hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen und Begleittherapien gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllt und zieht diese Population für seine Bewertung heran. Die vom pU vorgelegten Daten zur Studie ONWARDS 4 sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet. Dies ist maßgeblich darin begründet, dass aus den vorliegenden Angaben nicht hervorgeht, dass im Vergleichsarm der Studie mit der verabreichten Insulintherapie die durch den G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie einer Eskalation der Insulintherapie umgesetzt wurde. Die Gründe hierfür werden im Folgenden erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie ONWARDS 4

Bei der Studie ONWARDS 4 handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Insulin icodec mit Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin aspart mit einer Behandlungsdauer von 26 Wochen. Zusätzlich wurden begleitend in beiden Armen jeweils gegebenenfalls bestehende Therapien mit Nichtinsulin-Antidiabetika fortgeführt. Es wurden Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen der HbA1c-Wert zu Studieneinschluss zwischen $\geq 7,0\%$ und $\leq 10,0\%$ lag. Ausgeschlossen von der Studienteilnahme waren Patientinnen und Patienten, bei denen innerhalb von 180 Tagen vor dem Tag des Screenings ein Myokardinfarkt, ein Schlaganfall oder eine Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris oder aufgrund von einer transitorischen ischämischen Attacke aufgetreten war oder bei Screening eine chronische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV) vorlag. Ebenso ausgeschlossen waren

Patientinnen und Patienten, bei denen eine Änderung ihres Lebensstils mit Einfluss auf die Blutzuckerkontrolle zu erwarten war.

In der Studie ONWARDS 4 wurde der Vergleich von Insulin icodec mit Insulin glargin untersucht, jeweils in Kombination mit dem Bolusinsulin Insulin aspart sowie gegebenenfalls den bisher eingenommenen Nichtinsulin-Antidiabetika. Gemäß Einschlusskriterien mussten die Patientinnen und Patienten für mindestens 90 Tage vor Studieneinschluss bereits eine Behandlung mit 1-mal täglichem Basalinsulin und 2- bis 4-mal täglicher Gabe eines Bolusinsulinanalogons erhalten. Darüber hinaus war eine Begleitbehandlung mit Nichtinsulin-Antidiabetika gemäß Einschlusskriterien erlaubt, sofern diese für mindestens 90 Tage vor Studieneinschluss in stabiler Dosierung verabreicht wurde. Diese Therapien mussten im Rahmen der Studie als Begleitmedikation stabil fortgeführt werden, mit Ausnahme von Sulfonylharnstoffen und Gliniden, die zum Zeitpunkt der Randomisierung abgesetzt werden mussten.

Die Behandlung mit Insulin icodec im Interventionsarm erfolgte weitgehend entsprechend den Vorgaben der Fachinformation, ebenso wie die Gabe von Insulin glargin im Vergleichsarm. Die individuelle Insulindosis wurde dabei basierend auf 3 aufeinanderfolgenden Nüchternplasmaglukosewerten entsprechend einem vorgegebenen Titrationsschema wöchentlich angepasst. Die Patientinnen und Patienten der Studie ONWARDS 4 erhielten außerdem im Interventions- und Vergleichsarm zusätzlich Insulin aspart als Bolusinsulin. Die Bolusinsulin-Dosis zu Studienbeginn wurde anhand der Dosis der bestehenden Therapie mit Bolusinsulin zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bestimmt und musste in den ersten 8 Wochen der Studie stabil gehalten werden. Anpassungen waren innerhalb dieses Zeitraums nur aus Sicherheitsgründen erlaubt. Das entspricht weder der Fachinformation von Insulin icodec, die für die Umstellung auf Insulin icodec auf die Notwendigkeit der Anpassung von Dosis und Zeitpunkt der Gabe von Bolusinsulinpräparaten hinweist, noch der Fachinformation von Insulin aspart, die für die Anwendung eine Überwachung des Blutzuckerspiegels und eine Anpassung der Insulindosis empfiehlt. Nach den ersten 8 Wochen konnten Anpassungen 2-mal wöchentlich abhängig vom selbst gemessenen Plasmaglukosewert nach einem fixen Titrationsalgorithmus erfolgen. Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen mussten ihren Nüchternblutzucker auf einen Wert zwischen 80 bis 130 mg/dl titrieren.

In der Studie wurden insgesamt 582 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 den beiden Behandlungsarmen Insulin icodec (N = 291) und Insulin glargin (N = 291), jeweils in Kombination mit Insulin aspart ± Nichtinsulin-Antidiabetika randomisiert zugeteilt. Eine Stratifizierung erfolgte nicht. Der pU legt Daten einer Teilpopulation der Studie ONWARDS 4 vor, die er auf Basis der zu Studieneinschluss erhaltenen Nichtinsulin-Antidiabetika bildet. Um der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu entsprechen, berücksichtigt er dabei ausschließlich Patientinnen und Patienten, die zu diesem Zeitpunkt eine ICT ohne Nichtinsulin-Antidiabetika

bzw. mit Sulfonylharnstoffen und / oder Gliniden erhielten, da letztere zu Studienbeginn abzusetzen waren. Darüber hinaus berücksichtigt der pU für die Teilpopulation ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung in der Vorgeschichte. Diese Teilpopulation umfasst 57 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 52 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA1c-Wertes nach 26 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn. Sekundäre Endpunkte umfassten Endpunkte der Kategorie Morbidität sowie unerwünschte Ereignisse.

Studie ONWARDS 4 für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Keine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie ONWARDS 4

Gemäß Unterteilung des Anwendungsgebiets durch die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie muss bei Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung 3, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, eine Eskalation der Insulintherapie erfolgen (siehe dazu auch die unter Tabelle 2 beschriebenen Anmerkungen zu den Fragestellungen). Im Gegensatz zum Diabetes mellitus Typ 1, steht eine Insulintherapie beim Diabetes mellitus Typ 2 an letzter Stelle der Therapieoptionen und kommt erst zum Einsatz, wenn alle anderen vorgeschalteten Therapieoptionen erfolglos waren. Auch für Insulin-erfahrene Patientinnen und Patienten erfordert die zweckmäßige Vergleichstherapie jedoch eine Therapieeskalation. Über die ICT hinaus werden in der NVL zum Diabetes mellitus Typ 2 keine Optionen der Therapieeskalation mehr beschrieben. Im Gegensatz zum Einsatz bei Diabetes mellitus Typ 1 sind auch Insulinpumpen in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 nur selten indiziert.

In die Studie ONWARDS 4 wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zu diesem Zeitpunkt bereits seit mindestens 90 Tagen eine Behandlung mit Basalinsulin 1-mal täglich und Bolusinsulin 2- bis 4-mal täglich erhielten. Dies bedeutet, dass die eingeschlossene Patientenpopulation bereits vor Studienbeginn eine Therapie bestehend aus Basal- und Bolusinsulin erhalten hatte, sodass keine weiteren Eskalationsstufen der Insulintherapie gemäß NVL mehr möglich waren. Eine Eskalation der Insulintherapie auf eine CT oder ICT, wie sie gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie für die Fragestellung 3 vorgesehen ist, war entsprechend nicht mehr möglich. Damit ist in der Studie ONWARDS 4 die zweckmäßige Vergleichstherapie, die eine Eskalation der Insulintherapie im Vergleichsarm voraussetzt, nicht umgesetzt. Aus diesem Grund ist die Studie ONWARDS 4 für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Unabhängig von der Frage der Eignung der Studie ONWARDS 4 liegen für die vom pU vorgelegte Teilpopulation keine aussagekräftigen Daten zu Nutzenendpunkten (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) vor. Zum einen wurde in der Studie die

gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben, zum anderen traten aufgrund der kurzen Studiendauer zu weiteren patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten keine Ereignisse sowie bei der Mortalität nur 1 Ereignis auf.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegende Fragestellung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin icodec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 4: Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)

Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie zum Vergleich von Insulin icodec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die Studie ONWARDS 4. Für diese Studie, in der Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht wurden, prüft der pU analog zu seinem Vorgehen in Fragestellung 3, ob sich eine relevante Teilpopulation für Fragestellung 4 (vom pU im Dossier als Fragestellung b2 bezeichnet) abgrenzen lässt. Nach Angabe des pU lässt sich für diese Fragestellung jedoch keine Population für die direkte Herleitung des Zusatznutzens abgrenzen, sodass der pU keine Daten für Fragestellung 4 vorlegt.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegende Fragestellung keine Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin icodec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Insulin icodec.

Tabelle 3: Insulin icodec – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin 	Zusatznutzen nicht belegt
2	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin, oder ▪ Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin, oder ▪ Humaninsulin + Metformin + Liraglutid 	Zusatznutzen nicht belegt
3	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT]) 	Zusatznutzen nicht belegt
4	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eskalation der Insulintherapie: konventionelle Therapie (CT) bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT), jeweils in Kombination mit Metformin und Empagliflozin oder Dapagliflozin oder Liraglutid 	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Insulin icodec – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von Komorbiditäten bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, KHK, Nierenerkrankung u. a.) und im Besonderen bei Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten, eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der jeweiligen Komorbiditäten, insbesondere durch Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der vorliegenden Erkrankungen durchgeführt wird. ▫ Bei Patientinnen und Patienten, die Insulin erhalten, sollte regelmäßig geprüft werden, ob die Indikation für eine Insulintherapie noch besteht bzw. ob ggf. eine Deeskalation der Insulintherapie möglich und angezeigt ist. ▫ Das Fortführen einer(/s) unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. ▫ Bei den bestimmten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Patientengruppen a2, b1 und b2 (d. h. den Fragestellungen 2, 3 und 4) handelt es sich jeweils um gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen. <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>CT: konventionelle Therapie; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie; KHK: koronare Herzkrankheit</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin icodec im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Insulin icodec

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin
2	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin, oder ▪ Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin, oder ▪ Humaninsulin + Metformin + Liraglutid
3	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])
4	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eskalation der Insulintherapie: konventionelle Therapie (CT) bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT), jeweils in Kombination mit Metformin und Empagliflozin oder Dapagliflozin oder Liraglutid
<p>a. Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von Komorbiditäten bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, KHK, Nierenerkrankung u. a.) und im Besonderen bei Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten, eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der jeweiligen Komorbiditäten, insbesondere durch Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der vorliegenden Erkrankungen durchgeführt wird. ▫ Bei Patientinnen und Patienten, die Insulin erhalten, sollte regelmäßig geprüft werden, ob die Indikation für eine Insulintherapie noch besteht bzw. ob ggf. eine Deeskalation der Insulintherapie möglich und angezeigt ist. ▫ Das Fortführen einer(/s) unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. ▫ Bei den bestimmten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Patientengruppen a2, b1 und b2 (d. h. den Fragestellungen 2, 3 und 4) handelt es sich jeweils um gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen. <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>CT: konventionelle Therapie; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie; KHK: koronare Herzkrankheit</p>		

Anmerkungen zu den Fragestellungen

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die vom G-BA und pU benannten Teilpopulationen a1, a2, b1 und b2 die Bezeichnungen Fragestellungen 1 bis 4 entsprechend den Fragestellungen in Tabelle 4 verwendet.

Zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und den sich daraus ergebenden Fragestellungen nimmt der G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss zur Nutzenbewertung zu Tirzepatid (in der Indikation Diabetes mellitus Typ 2) [2] auf die Empfehlungen der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) zum Diabetes mellitus Typ 2 (mit Stand vom 15.05.2023) [3] sowie auf die Ergebnisse von kardiovaskulären Outcome Studien Bezug.

Dabei sind im Kontext der vorliegenden Bewertung 2 Aspekte hervorzuheben:

- 1) Die Beschreibung der Population für Fragestellung 1 („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“) spiegelt wider, dass (anders als beim Diabetes mellitus Typ 1) eine Insulintherapie beim Diabetes mellitus Typ 2 an letzter Stelle der Therapieoptionen steht und erst zum Einsatz kommt, wenn alle anderen vorgeschalteten medikamentösen (und nicht medikamentösen) Therapieoptionen erfolglos waren.

Die Abfolge der erforderlichen vorgeschalteten medikamentösen Eskalationsschritte für Patientinnen und Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung spiegelt sich dabei in den Fragestellungen des G-BA zur Nutzenbewertung zu Tirzepatid [2] folgendermaßen wider, wobei – anders als in der vorliegenden Bewertung – zusätzlich auch Patientengruppen umfasst sind, für die noch keine Indikation für eine Insulintherapie besteht:

- a) nach Ausschöpfen aller nicht medikamentösen Therapien, Beginn der medikamentösen mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel begleitend zu den nicht medikamentösen Therapien (gemäß NVL: Metformin-Monotherapie)
- b) Therapieintensivierung durch ein weiteres Medikament bei Fortführung der Metformin-Gabe (Zweifachkombination)
- c) insulinfreie Mehrfachkombination bestehend aus Metformin und zwei weiteren Wirkstoffen (Dreifachkombination)
- d) Gabe von Insulin in Kombination mit Metformin

- 2) Die Formulierung „Erwachsene..., die mit ihrer/m bisherigen/m Therapie/Regime...keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben“, welche sich in allen 4 Fragestellungen findet, verdeutlicht, dass hier jeweils Patientengruppen beschrieben werden, bei denen aufgrund unzureichender Blutzuckerkontrolle eine Therapieintensivierung notwendig ist. Auch gemäß NVL wird ein Wechsel der Therapie nur dann empfohlen, wenn das individuelle Therapieziel unter der zuvor erhaltenen Therapie nicht erreicht wurde, und geht mit einer Eskalation einher, zumeist unter Hinzunahme von weiteren antidiabetischen Therapien. Dies führt folgerichtig dazu, dass gemäß Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA jeweils eine Therapieeskalation gefordert wird und das alleinige Fortführen einer(/s) unzureichenden Therapie(-schemas) nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Eine Umstellung der Insulintherapie auf Insulin icodec (z. B. von Insulin glargin oder anderen täglich verabreichten Basalinsulinen), welche aus anderen Gründen als unzureichender Blutzuckerkontrolle erfolgt, ist somit nicht Teil der Fragestellungen der vorliegenden Bewertung. Ebenso gibt es keine weiteren Fragestellungen, welche die Anwendung von Insulin icodec bei therapeutisch bereits maximal eskalierten Patientinnen und Patienten abbilden.

Abweichungen des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellungen weitgehend. Dabei gibt er für Fragestellungen 3 und 4 an, dass er im Gegensatz zum G-BA nur die intensivierte Insulintherapie (intensified conventional therapy [ICT]) als relevante Eskalation der Insulintherapie ansieht. Für Fragestellung 3 gibt der pU zudem an, dass er die Weiterbehandlung mit Nichtinsulin-Antidiabetika (darunter Metformin, Dulaglutid, Empagliflozin, Dapagliflozin und Liraglutid) bei Insulin-erfahrenen Erwachsenen ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung zusätzlich zur ICT als regelhaft indiziert ansieht. Für die von ihm zu Fragestellung 3 vorgelegten Daten berücksichtigt er entsprechend der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie jedoch ausschließlich Patientinnen und Patienten, die keine Begleitbehandlung mit Nichtinsulin-Antidiabetika erhielten. Für alle 4 Fragestellungen beschreibt der pU darüber hinaus, dass der G-BA Insulinanaloga zwar nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt habe, Insulin glargin vom G-BA jedoch als geeigneter Komparator angesehen wird. Dazu bezieht der pU sich auf ein Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 16.08.2022 [4]. Zu weiteren Insulinanaloga äußert sich der pU im Dossier zwar nicht, berücksichtigt für seine Bewertung jedoch auch Studien, in denen Insulin aspart angewendet wurde, während er Studien, in denen Insulin degludec eingesetzt wurde, mit der Begründung ausschließt, dass weder Humaninsulin noch Insulin glargin, sondern Insulin degludec, als Komparator eingesetzt wurde.

Für die vorliegende Bewertung bleiben die zuvor beschriebenen Abweichungen ohne Konsequenz, da der pU für keine der Fragestellungen geeignete Daten zum Vergleich von

Insulin icodec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt (zur Erläuterung siehe Kapitel I 3 bis I 6).

Endpunkte, Studientyp und Mindestdauer

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

I 3 Fragestellung 1: Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, 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 (ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung)

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

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

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

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

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie zum Vergleich von Insulin icodec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Im Gegensatz dazu identifiziert der pU zunächst die 3 potenziell geeigneten Studien NN1436-4383 [5,6], NN1436-4477 (im Folgenden ONWARDS 1) [7-10] und NN1436-4481 (im Folgenden ONWARDS 5) [11,12], in denen jeweils Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht wurden. Da in diesen Studien verschiedene Begleitmedikationen erlaubt waren, die nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen, prüft der pU die potenziell geeigneten Studien zunächst darauf, ob sich jeweils eine relevante Teilpopulation für Fragestellung 1 (vom pU im Dossier als Fragestellung a1 bezeichnet) abgrenzen lässt.

Nach Angabe des pU in Modul 4 A des Dossiers kann eine Teilpopulation, die ausreichend Patientinnen und Patienten für eine Nutzenbewertung umfasst, für Fragestellung 1 lediglich für die Studie ONWARDS 1 gebildet werden, weshalb der pU in Modul 4 A des Dossiers für Fragestellung 1 ausschließlich Ergebnisse zu einer Teilpopulation dieser Studie für seine Bewertung heranzieht. Die vom pU vorgelegten Daten zur Teilpopulation der Studie ONWARDS 1 eignen sich jedoch nicht für die Nutzenbewertung von Insulin icodec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Nachfolgend wird zunächst auf das Vorgehen des pU bei der Bildung der Teilpopulation für die potenziell geeigneten Studien für die vorliegende Fragestellung eingegangen. Anschließend wird die Studie ONWARDS 1 beschrieben und erläutert, warum die vom pU vorgelegten Ergebnisse zu einer Teilpopulation dieser Studie für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Über seine Informationsbeschaffung identifiziert der pU zunächst die 3 potenziell geeigneten Studien NN1436-4383, ONWARDS 1 und ONWARDS 5, in denen jeweils Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht wurden. In diesen Studien wurden gemäß Studienplanung jeweils keine Vorgaben dazu gemacht, dass die Patientinnen und Patienten bestimmte Vortherapien in der Vergangenheit erhalten haben müssen. Stattdessen sind in den Einschlusskriterien ausschließlich Vorgaben zu bestehenden Begleitmedikationen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses enthalten, darunter jeweils auch verschiedene Wirkstoffe, die nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen. Auch die Begleitbehandlung mit Metformin, die gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie des G-BA als Begleitbehandlung für die Patientengruppe in Fragestellung 1 notwendig ist, konnte ausschließlich als bestehende Medikation zum Zeitpunkt des Screenings in den Studien jeweils fortgeführt werden. Eine Umstellung der Begleitmedikation (beispielsweise von einer Behandlung mit mindestens 2 Nichtinsulin-Antidiabetika) auf eine Insulingabe in Kombination mit Metformin war gemäß Studienplanung nicht vorgesehen.

Der pU versucht auf Basis der vorliegenden Angaben für die von ihm identifizierten potenziell geeigneten Studien jeweils eine Teilpopulation von Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 abzugrenzen, die begleitend zu der jeweiligen Insulingabe ausschließlich in Kombination mit Metformin behandelt werden und zudem mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln vorbehandelt sind. Die Bildung der Teilpopulationen durch den pU wird für die einzelnen Studien nachfolgend näher erläutert.

Vorgehen des pU bei der Bildung der Teilpopulationen

Die Studie NN1436-4383 untersucht den Vergleich von Insulin icodec mit Insulin glargin jeweils in Kombination mit Metformin ± Dipeptidylpeptidase-4(DPP-4)-Inhibitoren. Dabei wurden sowohl Metformin als auch DPP-4-Inhibitoren jeweils nicht als Studienmedikation verabreicht, sondern die bestehende Begleittherapie zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wurde fortgeführt.

Für die Studie NN1436-4383 beschreibt der pU, dass die Abgrenzung einer Teilpopulation nicht möglich sei. Dies begründet er damit, dass die Studie Patientinnen und Patienten umfasst, die vor der Studie mit Metformin ± DPP-4-Inhibitor behandelt wurden und diese Behandlung während der Studie fortführten. Patientinnen und Patienten ohne Behandlung

mit einem DPP-4-Inhibitor erfüllen dabei nach Angabe des pU nicht das Einschlusskriterium zur Population, da sie nicht mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln vorbehandelt wurden. Patientinnen und Patienten mit Behandlung mit einem DPP-4-Inhibitor erfüllen nach Angabe des pU zwar das Einschlusskriterium zur Population, nicht aber das Kriterium zur Vergleichstherapie, da sie auch während der Studie weiterhin die DPP-4-Inhibitor-Behandlung erhielten.

Das Vorgehen des pU die Studie NN1436-4383 auf Basis der verfügbaren Informationen auszuschließen, ergibt sich ausschließlich aus den verfügbaren Angaben zur Begleitmedikation bei Studieneinschluss, die in der Studie fortgeführt wurde. Informationen zu Vortherapien der Patientinnen und Patienten, die bereits vor dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses beendet wurden, diskutiert der pU in Modul 4 A des Dossiers nicht. Auch in den Studienunterlagen in Modul 5 des Dossiers liegen für die Studie keine Angaben zu Vortherapien der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor. Weiterhin ist dem Erhebungsbogen (Case Report Form [CRF]) auch nicht zu entnehmen, dass Informationen zu Vortherapien, die bereits vor dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses beendet wurden, im Rahmen der Studie überhaupt erfasst wurden. Information zu Vortherapien, die für die Bildung einer Teilpopulation herangezogen werden können, liegen zu der Studie im Dossier entsprechend nicht vor, sodass ausschließlich Angaben zur Begleitmedikation bei Studieneinschluss zur Abgrenzung einer Teilpopulation herangezogen werden können. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Angaben lässt sich nachvollziehen, dass der pU aus der Studie NN1436-4383 keine Teilpopulation bilden konnte, die die Kriterien für Fragestellung 1 erfüllt. Darüber hinaus ist aufgrund der fehlenden Angaben zu Vortherapien unklar, welche bzw. ob Patientinnen und Patienten in der Studie NN1436-4383 eine Indikation für eine Insulintherapie haben.

Für die Studie ONWARDS 5 zum Vergleich von Insulin icodec mit verschiedenen Insulinanaloga (Insulin glargin 100 Einheiten [E]/ml, Insulin glargin 300 E/ml oder Insulin degludec) liegt eine ähnliche Datensituation vor. In die Studie ONWARDS 5 wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen nach Ermessen der behandelnden Prüferin bzw. des behandelnden Prüfers eine Intensivierung der Therapie mit Insulin indiziert war, um den glykämischen Zielwert (80 bis 130 mg/dl) zu erreichen. Begleitend wurden in dieser Studie in beiden Armen jeweils gegebenenfalls bestehende Therapien mit Nichtinsulin-Antidiabetika fortgeführt. Zusätzlich wurde ausschließlich im Interventionsarm ein automatisches DoseGuide System eingesetzt, um die Therapie mit der Intervention zu unterstützen. Auch zu dieser Studie liegen in den Studienunterlagen in Modul 5 des Dossiers keine Angaben dazu vor, dass Vortherapien, die bereits vor dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses beendet wurden, erfasst wurden, sondern ausschließlich Informationen zur Begleittherapie zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. In dieser Studie konnte die Begleittherapie ab dem Zeitpunkt der Randomisierung in Abstimmung mit der Prüferin oder dem Prüfer jedoch angepasst werden, wobei auch das Absetzen von Begleittherapien erlaubt war. Entsprechend

besteht hier die Möglichkeit eine Teilpopulation von Patientinnen und Patienten zu bilden, die in der Studie ausschließlich Metformin als Begleitmedikation erhielt, aber im Rahmen der Begleitmedikation zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln behandelt wurde.

Da keine Angaben zur Vorbehandlung vorliegen, kann der pU für die Studie ONWARDS 5 zur Bildung der Teilpopulation für diese Studie ebenfalls ausschließlich die Angaben zur Begleitmedikation mit Nichtinsulin-Antidiabetika bei Studieneinschluss betrachten. Zusätzlich berücksichtigt der pU aus dieser Studie ausschließlich Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Einschlusses einer Behandlung mit Insulin glargin zugewiesen wurden. Patientinnen und Patienten, die einer Behandlung mit Insulin degludec zugewiesen wurden, schließt er dagegen bei der Bildung der Teilpopulation aus. Die resultierende Teilpopulation umfasst nach Angabe des pU in beiden Studienarmen für die Studie ONWARDS 5 letztlich jeweils lediglich 7 Patientinnen und Patienten. Da nicht mindestens 10 Patientinnen und Patienten bzw. 5 % der Studienpopulation in die resultierende Population fallen, verzichtet der pU auf die Darstellung zu dieser Studie. Ein Flussdiagramm zur Bildung der Teilpopulation durch den pU für diese Studie findet sich in Abbildung 2 in I Anhang B.1.

Unabhängig davon, ob das Vorgehen des pU bei der Bildung der Teilpopulation der Studie ONWARDS 5 adäquat ist, ist die Studie für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da das automatische DoseGuide System ausschließlich im Interventionsarm angewendet wurde, jedoch nicht im Vergleichsarm. Ein fairer Vergleich von Intervention und Vergleichstherapie ist auf Basis der Studie somit nicht möglich, da die Therapie ausschließlich im Interventionsarm durch die Anwendung des Systems zusätzlich optimiert wurde und die Effekte durch die Intervention aus diesem Grund potenziell überschätzt werden können.

In der Studie ONWARDS 1 zum Vergleich von Insulin icodec mit Insulin glargin jeweils in Kombination mit Nichtinsulin-Antidiabetika, wurde die Begleitmedikation zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses – ähnlich wie in der Studie NN1436-4383 – während der Studie stabil fortgeführt. Ausgenommen hiervon waren Sulfonylharnstoffe und Glinide, die zu Studienbeginn abgesetzt werden mussten. Auch zu dieser Studie liegen in den Studienunterlagen in Modul 5 des Dossiers keine Angaben dazu vor, dass Vortherapien, die bereits vor dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses beendet wurden, erfasst wurden, sondern ausschließlich Informationen zur Begleittherapie zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Da keine Angaben zur Vorbehandlung vorliegen, kann der pU auch für diese Studie zur Bildung der Teilpopulation entsprechend ausschließlich die Angaben zur Begleitmedikation mit Nichtinsulin-Antidiabetika bei Studieneinschluss betrachten. Auf Basis dieser Angaben lässt sich eine Teilpopulation jedoch nur darüber abgrenzen, dass zum Zeitpunkt des Screenings eine Therapie mit Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen und / oder Gliniden bestand (d. h. Fortführung von Metformin alleine und Vorbehandlung mit mindestens 2

blutzuckersenkenden Arzneimitteln ist für diese Patientinnen und Patienten erfüllt). Darüber hinaus berücksichtigt der pU für die Teilpopulation für Fragestellung 1 ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung in der Vorgeschichte. Die Teilpopulation, die der pU für die Studie ONWARDS 1 bildet und für seine Bewertung heranzieht, umfasst letztlich 37 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 28 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Ein Flussdiagramm zur Bildung der Teilpopulation durch den pU für diese Studie findet sich in Abbildung 1 in I Anhang B.1.

Im Studienprogramm des pU zu Insulin icodec liegt neben den vom pU als potenziell geeignet identifizierten Studien zusätzlich auch die Studie NN1436-4479 (im Folgenden ONWARDS 3) [13,14] vor, in der ebenfalls Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht wurden. Der pU schließt diese Studie jedoch mit der Begründung aus, dass Insulin degludec als Komparator eingesetzt wird und nicht Humaninsulin oder Insulin glargin. Unabhängig davon, ob der Ausschluss der Studie aus diesem Grund sachgerecht ist, ist die Studie für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da auch in diesem Fall keine Angaben dazu vorliegen, dass Vortherapien erhoben wurden, sondern ausschließlich Informationen zur Begleittherapie zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. In dieser Studie wurden wie in der Studie NN1436-4383 alle Begleittherapien auch in der Studie fortgeführt, sodass es nicht möglich ist, über diese Therapien eine Population abzugrenzen, die nur 1 Begleittherapie erhält (d. h. Metformin), aber bereits mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln behandelt wurde.

Insgesamt lässt sich aus Sicht des pU nur für die Studie ONWARDS 1 eine Teilpopulation für Fragestellung 1 abgrenzen. Entsprechend zieht der pU Ergebnisse zu dieser Teilpopulation für seine Bewertung heran. Die vom pU vorgelegten Daten zur Teilpopulation der Studie ONWARDS 1 eignen sich jedoch nicht für die Nutzenbewertung von Insulin icodec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend näher erläutert.

Design der Studie ONWARDS 1

Bei der Studie ONWARDS 1 handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Insulin icodec mit Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Nichtinsulin-Antidiabetika mit einer Behandlungsdauer von 78 Wochen, bestehend aus einer 52-wöchigen Hauptphase und einer 26-wöchigen Extensionsphase. Dabei sollten gemäß Planung alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergehen. Es wurden Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen der Anteil des glykierten Hämoglobins (HbA1c-Wert) zu Studieneinschluss zwischen $\geq 7,0\%$ und $\leq 11,0\%$ lag. Des Weiteren mussten die Patientinnen und Patienten einen Body-Mass-Index von $\leq 40\text{ kg/m}^2$ aufweisen. Ausgeschlossen von der Studienteilnahme waren Patientinnen und Patienten, bei denen innerhalb von 180 Tagen vor dem Tag des Screenings ein Myokardinfarkt, ein Schlaganfall oder eine Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris oder aufgrund von einer transitorischen ischämischen Attacke aufgetreten war oder

bei Screening eine chronische Herzinsuffizienz (New-York-Heart-Association-[NYHA]-Klasse IV) vorlag. Ebenso ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten, bei denen eine Änderung ihres Lebensstils mit Einfluss auf die Blutzuckerkontrolle zu erwarten war.

In der Studie ONWARDS 1 wurde der Vergleich von Insulin icodec mit Insulin glargin untersucht, jeweils in Kombination mit den bisher eingenommenen Nichtinsulin-Antidiabetika. Erlaubt waren dabei gemäß Einschlusskriterien Mono- oder Kombinationstherapien mit Metformin, Sulfonylharnstoffen, Gliniden, DPP-4-Inhibitoren, Natrium-Glukose-Cotransporter-2(SGLT2)-Inhibitoren, Thiazolidindionen, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren, oralen oder injizierbaren Glukagon-like Peptide-1[GLP-1]-Rezeptoragonisten. Die Begleittherapie sollte für mindestens 90 Tage vor Studieneinschluss in stabiler Dosierung verabreicht worden sein und musste während der Studie fortgeführt werden. Nur Sulfonylharnstoffe und Glinide mussten zum Zeitpunkt der Randomisierung abgesetzt werden.

In der Studie ONWARDS 1 erfolgte die Behandlung mit Insulin icodec im Interventionsarm weitgehend entsprechend den Vorgaben der Fachinformation [15]. In der Studie ONWARDS 1 war vorgesehen, die individuelle Dosis von Insulin icodec alle 1 bis 2 Wochen anzupassen. Dies entspricht nur teilweise den Vorgaben der Fachinformation [15], welche eine wöchentliche Dosisanpassung von Insulin icodec vorsieht. Zudem war gemäß Studienplanung eine gewisse Flexibilität bei der Gabe von Insulin icodec möglich (wöchentliche Gabe von Insulin icodec flexibel ± 3 Tage): Aus dem Studienbericht geht hervor, dass ein großer Teil der Gesamtpopulation der Studie (n = 362, 73,6 %) von der Flexibilität Gebrauch gemacht hat und im Mittel um $\pm 1,4$ Tage von den geplanten Tagen der Gabe abgewichen wurde. Für die vom pU vorgelegte Teilpopulation liegen keine Angaben dazu vor. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) beschreibt jedoch, dass eine Untersuchung zur Sicherheit dieser Flexibilisierung der Dosierung notwendig gewesen wäre, jedoch während des Zulassungsverfahrens nicht durchgeführt worden sei, weshalb eine Vorverlegung der Dosis nicht zu empfehlen sei [16]. Entsprechend ist diese Option gemäß Fachinformation [15] nicht vorgesehen. Die Gabe von Insulin glargin im Vergleichsarm entspricht den Vorgaben der Fachinformation [17].

Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen mussten ihren Nüchternblutzucker auf einen Wert zwischen 80 bis 130 mg/dl titrieren. Die individuelle Insulindosis wurde dabei basierend auf 3 aufeinanderfolgenden Nüchternplasmaglukosewerten entsprechend einem vorgegebenen Titrationsschema alle 1 bis 2 Wochen angepasst.

Patientinnen und Patienten wurden im Rahmen der Studie für bestimmte Zeiträume (Woche 0 bis 4, Woche 22 bis 26, Woche 48 bis 52, Woche 74 bis 78 sowie während des 5-wöchigen Follow-ups) auch mittels einem System zur kontinuierlichen Glukosemessung (Continuous Glucose Monitoring [CGM]) überwacht (Dexcom G6). Die über das System erhobenen Daten

wurden lediglich herangezogen, um die glykämische Kontrolle zu beurteilen, z. B. mittels Erhebung der Zeit im Zielbereich von 70 mg/dl bis 180 mg/dl. Sowohl für Anpassungen der Insulindosis gemäß dem oben beschriebenen Titrationsalgorithmus als auch für die Erhebung von Hypoglykämien wurden dagegen durch die Patientinnen und Patienten selbst gemessene Blutzuckerwerte verwendet. Die Daten des CGM Systems waren zudem für Patientinnen und Patienten sowie Prüferinnen und Prüfer verblindet.

In die Studie wurden insgesamt 984 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 den beiden Behandlungsarmen Insulin icodec (N = 492) und Insulin glargin (N = 492), jeweils in Kombination mit der bestehenden Therapie mit Nichtinsulin-Antidiabetika randomisiert zugeteilt. Eine Stratifizierung erfolgte nicht. Der pU legt Daten einer Teilpopulation der Studie ONWARDS 1 vor: Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung, die während der Studie ausschließlich Metformin zusätzlich zu Insulin icodec bzw. Insulin glargin erhielten und die bereits mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln behandelt wurden (zur Erläuterung siehe auch Textabschnitt „Vorgehen des pU bei der Bildung der Teilpopulationen“). Wie zuvor beschrieben umfasst diese Teilpopulation 37 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 28 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA1c-Wertes nach 52 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn. Sekundäre Endpunkte umfassten Endpunkte der Kategorie Morbidität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studie ONWARDS 1, zu den eingesetzten Interventionen, zu den Patientinnen und Patienten in der vom pU vorgelegten Teilpopulation sowie zur antidiabetischen Therapie zu Screening für die Studienpopulation finden sich in I Anhang C.1.

Indikation für Insulintherapie liegt für die vom pU gebildete Teilpopulation der Studie ONWARDS 1 nicht vor

Gemäß Unterteilung des Anwendungsgebiets durch die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie muss bei Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung 1 eine Indikation zur Insulintherapie bestehen. Die Indikation für eine Insulintherapie war jedoch kein explizites Einschlusskriterium der Studie ONWARDS 1. Gemäß NVL [3] wird eine Insulintherapie erst bei Nichterreichen des individuellen Therapieziels trotz Ausschöpfen der nicht medikamentösen Maßnahmen und der medikamentösen Therapie empfohlen. Des Weiteren kommt eine Insulintherapie bei metabolischen Entgleisungen, bei Gabe von diabetogenen Medikamenten (z. B. Glukokortikoide) sowie bei stark eingeschränkter Nierenfunktion infrage. Aus den vorgelegten Unterlagen geht jedoch weder hervor, dass bei der vom pU vorgelegten Teilpopulation die nicht medikamentösen und medikamentösen

Behandlungsoptionen mit Nichtinsulin-Antidiabetika ausgeschöpft waren, noch, dass einer der weiteren (alternativen) Gründe für den Beginn einer Insulintherapie gegeben war.

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise darauf, dass nicht medikamentöse Maßnahmen in der Studie angewendet wurden. Patientinnen und Patienten, bei denen eine Änderung ihres Lebensstils mit Einfluss auf die Blutzuckerkontrolle zu erwarten war, waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Wie bereits zuvor beschrieben, finden sich in den Einschlusskriterien zudem keine Vorgaben dazu, dass die Patientinnen und Patienten bestimmte Vortherapien in der Vergangenheit erhalten haben müssen. Den Studienunterlagen ist nicht zu entnehmen, dass in der Studie ONWARDS 1 Angaben zu Vortherapien erhoben wurden, sondern ausschließlich Angaben zur Begleitmedikation während des Screenings, die während der Studie stabil fortgeführt wurde, mit Ausnahme von Sulfonylharnstoffen und Gliniden, die zu Studienbeginn abgesetzt werden mussten. Angaben zu den in der Studie ONWARDS 1 verabreichten Begleittherapien zum Zeitpunkt des Screenings sind für die Gesamtpopulation der Studie in Tabelle 9 und Tabelle 10 in I Anhang C.1 dargestellt. Für die von ihm vorgelegte Teilpopulation legt der pU keine Angaben zur Begleitmedikation während des Screenings vor.

Gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie ist für die Population in Fragestellung 1 eine Begleitbehandlung ausschließlich mit Metformin vorgesehen. Damit lässt sich die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die eine bisherige medikamentöse Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln erhalten haben, und für die der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt sieht, wie bereits beschrieben nur darüber abgrenzen, dass Patientinnen und Patienten mit einer Begleittherapie bestehend aus Metformin + Sulfonylharnstoffen und / oder Gliniden zu Screening berücksichtigt wurden. Dass diese Patientinnen und Patienten in der Vorgeschichte bereits weitere medikamentöse Therapien erhalten haben, geht aus den vorliegenden Angaben nicht hervor. Bei einer Vortherapie ausschließlich mit Metformin + Sulfonylharnstoffen und / oder Gliniden ist jedoch nicht davon auszugehen, dass bereits alle anderen medikamentösen Behandlungsoptionen ausgeschöpft sind, sodass eine Indikation für eine Insulintherapie besteht. Als Intensivierung der Therapie vor Beginn der Insulingabe wäre für Patientinnen und Patienten der vorgelegten Teilpopulation, die zum Zeitpunkt des Screenings eine antidiabetische Therapie aus Metformin + Sulfonylharnstoffen / Gliniden erhalten, gemäß Therapie-Algorithmus der NVL vielmehr die Auswahl eines zusätzlichen oder alternativen antidiabetischen Medikaments indiziert [3]. Entsprechend ist auch gemäß den Tragenden Gründen zu dem Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung zu Tirzepatid zunächst eine insulinfreie Mehrfachkombination bestehend aus Metformin und zwei weiteren Wirkstoffen einzusetzen (Empagliflozin und Liraglutid oder Empagliflozin und Sitagliptin) [2]. Bei der Eskalation von der Zweifachkombination auf die Dreifachkombination ist zu prüfen, ob

dadurch eine ausreichende Blutzuckersenkung erreicht werden kann, oder letztlich doch der Beginn einer Insulintherapie in Erwägung zu ziehen ist. Im Gegensatz zum Diabetes mellitus Typ 1, steht eine Insulintherapie beim Diabetes mellitus Typ 2 damit an letzter Stelle der Therapieoptionen und kommt erst zum Einsatz, wenn alle anderen vorgeschalteten medikamentösen (und nicht medikamentösen) Therapieoptionen erfolglos waren.

Aus Angaben für die gesamte Studienpopulation (N = 984) der Studie ONWARDS 1 zur Therapie zum Zeitpunkt des Screenings (siehe Tabelle 9 und Tabelle 10 in I Anhang C.1) geht hervor, dass eine Therapie mit einer Kombination aus mehreren oralen antidiabetischen Mitteln oder beispielsweise die Anwendung von SGLT2-Inhibitoren, DPP-4-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptoragonisten durchaus gängig war, bevor diese Patientinnen und Patienten während der Studie dann zusätzlich Insulin erhielten. Für diese Patientinnen und Patienten wäre eine Indikation für Insulin gegebenenfalls denkbar. Da für sie jedoch durch die Fortführung ihrer bisherigen antidiabetischen Therapie (z. B. mit SGLT2-Inhibitoren, DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten) die zweckmäßige Vergleichstherapie (welche für Fragestellung 1 aus Humaninsulin + Metformin besteht) nicht umgesetzt ist, können auch diese Patientinnen und Patienten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Insgesamt wird für die Patientinnen und Patienten in der vom pU vorgelegten Teilpopulation auf Basis der vorliegenden Angaben davon ausgegangen, dass bei ihnen (noch) keine Indikation für eine Insulintherapie bestand. Aus diesem Grund ist die Studie ONWARDS 1 für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Weitere Kritikpunkte

Unabhängig davon, dass die vom pU vorgelegten Daten zur Studie ONWARDS 1 aus dem zuvor beschriebenen Grund nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind, liegen folgende weitere Kritikpunkte zu den vom pU vorgelegten Daten vor:

- Unklar, ob bei der Bildung der Teilpopulation der Studie ONWARDS 1 kardiovaskuläre Erkrankungen angemessen berücksichtigt werden
 - Bei der Bildung der Teilpopulation schließt der pU im letzten Schritt Patientinnen und Patienten mit Vorerkrankungen zu Studieneinschluss definiert über die Preferred Terms (PTs, bevorzugten Begriffe) zerebrale Ischämie, apoplektischer Insult, vaskuläre Enzephalopathie, Myokardinfarkt, myokardiale Ischämie und Hirninfarkt gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) aus. Da der pU für die von ihm gebildete Teilpopulation mit Begleitbehandlung gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie jedoch keine Angaben zu Vorerkrankungen bei Studieneinschluss vorlegt, kann nicht überprüft werden, ob alle relevanten Erkrankungen berücksichtigt wurden. Daher bleibt unklar, ob das Kriterium, dass keine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung

vorliegt, für alle Patientinnen und in der vom pU vorgelegten Teilpopulation erfüllt ist.

- Keine Festlegung patientenindividueller Therapieziele
 - Der HbA1c-Wert reflektiert die mittleren Blutglukosespiegel der letzten 8 bis 12 Wochen und stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 eine wichtige Zielgröße dar. Beispielsweise kann er zur Bewertung des Therapieerfolgs herangezogen werden und zur Abschätzung beitragen, ob eine Intensivierung der Therapie angezeigt ist. In der NVL zum Diabetes mellitus Typ 2 [3] wird ein HbA1c-Zielkorridor zwischen 6,5 % und 8,5 % angegeben, jedoch sollen im Rahmen der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 individualisierte Therapieziele für den HbA1c-Wert vereinbart werden (Empfehlungsgrad A), da die Patientinnen und Patienten von unterschiedlichen Zielwerten profitieren. Die patientenindividuellen Zielbereiche für HbA1c werden dabei von verschiedenen Faktoren beeinflusst, wie Alter, körperlichem Zustand, Komorbiditäten, Diabetesdauer, Therapieadhärenz, Therapiestufe und Risiko von Hypoglykämien und anderen unerwünschten Wirkungen [3]. Therapieziele sind somit gemeinsam mit den Patientinnen und Patienten zu vereinbaren und auf ihre individuellen Bedürfnisse und ihren Alltag abzustimmen. Des Weiteren ist im Behandlungsverlauf eine wiederholte Überprüfung der Therapieziele nötig, da sich diese durch Änderungen der Lebenssituation der Patientinnen und Patienten verschieben können [3].

In der Studie ONWARDS 1 wurden jedoch weder zu Studienbeginn noch im weiteren Studienverlauf patientenindividuelle Zielwerte für den HbA1c vereinbart. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht und entspricht nicht den zuvor beschriebenen Empfehlungen der NVL [3] zur Festlegung von patientenindividuellen HbA1c-Zielwerten. In der Studie ONWARDS 1 mussten die Patientinnen und Patienten stattdessen ihre Nüchternblutzucker-Werte durch Anpassungen der Insulindosis auf einen festen Zielbereich zwischen 80 bis 130 mg/dl titrieren.

Fazit

Insgesamt ist die Studie ONWARDS 1 für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin icodec im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Insulin-naiven Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 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, nicht geeignet. Dies ist maßgeblich darin begründet, dass aus den vorgelegten Unterlagen nicht hervorgeht, dass bei der vom pU vorgelegten Teilpopulation die nicht medikamentösen und medikamentösen Behandlungsoptionen mit Nichtinsulin-Antidiabetika ausgeschöpft waren und demzufolge eine Indikation zur Insulintherapie bestand.

Die Studie ONWARDS 1 wird zur Information in I Anhang C dargestellt. Auf Grundlage der Studie ONWARDS 1 können jedoch keine Aussagen zum Zusatznutzen von Insulin icodec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

Unabhängig von der Frage der Eignung der Studie ONWARDS 1 liegen für die vom pU vorgelegte Teilpopulation keine aussagekräftigen Daten zu Nutzenendpunkten (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) vor. Zum einen wurde in der Studie die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben, zum anderen traten aufgrund der kurzen Studiendauer zu weiteren patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten (sowie für die Mortalität) keine Ereignisse auf.

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin icodec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Insulin-naiven Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 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, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin icodec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin icodec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Insulin-naiven Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 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, keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für diese Patientengruppe einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet. Der pU gibt zwar zunächst an, dass sich weder in den von ihm dargestellten patientenrelevanten Mortalitäts-, Morbiditäts- noch in den Sicherheitsendpunkten statistisch signifikante Unterschiede zeigen, leitet letztlich aber dennoch einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Diese Einschätzung begründet er mit medizinischen Vorteilen von Insulin icodec, vorwiegend mit der verringerten Injektionsfrequenz durch die 1-mal wöchentliche Gabe.

I 4 Fragestellung 2: Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, 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 (mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

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

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

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

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie zum Vergleich von Insulin icodec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Im Gegensatz dazu identifiziert der pU zunächst die 3 potenziell geeigneten Studien NN1436-4383, ONWARDS 1 und ONWARDS 5. Für diese Studien, in denen jeweils Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht wurden, prüft der pU analog zu seinem Vorgehen in Fragestellung 1 jeweils, ob sich eine relevante Teilpopulation für Fragestellung 2 (vom pU im Dossier als Fragestellung a2 bezeichnet) abgrenzen lässt. Zur detaillierten Erläuterung des Vorgehens des pU bei der Bildung der Teilpopulation siehe Abschnitt I 3.1. Ein Flussdiagramm zur Bildung der Teilpopulationen durch den pU für die Studien ONWARDS 1 und ONWARDS 5 findet sich in Abbildung 3 und Abbildung 4 in I Anhang B.2.

Für die vorliegende Fragestellung wendet der pU auf die vorliegenden Studien ein analoges Vorgehen an, wobei er im Gegensatz zu seinem Vorgehen für Fragestellung 1 für Fragestellung 2 jeweils Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die eine Begleitbehandlung mit Metformin in Kombination mit Empagliflozin oder Dapagliflozin oder Liraglutid erhielten und bei denen kardiovaskuläre Erkrankungen vorlagen. Für die Studie NN1436-4383 liegt eine solche Teilpopulation nicht vor, da die Wirkstoffe Empagliflozin, Dapagliflozin und Liraglutid

als Begleittherapien in der Studie nicht erlaubt waren. Für die Studie ONWARDS 5 konnte der pU keine Patientinnen und Patienten identifizieren, für die die oben genannten Kriterien erfüllt sind. Für die Studie ONWARDS 1 konnte der pU nur 2 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 1 Patientin bzw. Patienten im Vergleichsarm identifizieren. Daher konnten nach Angabe des pU die Studien ONWARDS 1 und ONWARDS 5 für die direkte Herleitung des Zusatznutzens für die Fragestellung 2 nicht herangezogen werden.

Wie bereits für Fragestellung 1 beschrieben (siehe Abschnitt I 3.1) bleibt unklar, ob der pU bei der Bildung der Teilpopulation der Studie ONWARDS 1 Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung angemessen berücksichtigt hat. In die Teilpopulation schließt er Patientinnen und Patienten ein, die als Vorerkrankung zu Studieneinschluss die PT zerebrale Ischämie, apoplektischer Insult, vaskuläre Enzephalopathie, Myokardinfarkt, myokardiale Ischämie und Hirninfarkt gemäß MedDRA aufwiesen. Da der pU für die von ihm gebildete Teilpopulation mit Begleitbehandlung gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie jedoch keine Angaben zu Vorerkrankungen zum Studieneinschluss vorlegt, kann nicht überprüft werden, ob alle relevanten Erkrankungen berücksichtigt wurden. Für die vorliegende Bewertung bleibt dies jedoch ohne Konsequenz, da der pU für Fragestellung 2 keine Daten zum Vergleich von Insulin icodec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt.

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin icodec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Insulin-naiven Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 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, liegen keine Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin icodec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin icodec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Insulin-naiven Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 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, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für diese Patientengruppe einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet. Der pU begründet diese Einschätzung damit, dass aufgrund von Gemeinsamkeiten in der Grunderkrankung davon ausgegangen werden könne, dass die Teilpopulation für Fragestellung 2 von denselben Vorteilen wie die Teilpopulation für Fragestellung 1 profitieren werde. Dies erlaubt aus Sicht des pU eine gemeinsame Aussage zum Zusatznutzen von Insulin icodec für Fragestellungen 1 und 2.

I 5 Fragestellung 3: Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung)

I 5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

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

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

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

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie zum Vergleich von Insulin icodec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die Studie NN1436-4480 (nachfolgend ONWARDS 4) [18-21], in der Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht wurden. Für diese Studie kommt der pU nach entsprechender Prüfung zu dem Ergebnis, dass sich eine relevante Teilpopulation für Fragestellung 3 (vom pU im Dossier als Fragestellung b1 bezeichnet) abgrenzen lässt, die die Vorgaben hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen und Begleittherapien gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllt und zieht diese Population für seine Bewertung heran.

Die vom pU vorgelegten Daten zur Studie ONWARDS 4 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da aus den vorliegenden Angaben nicht hervorgeht, dass im Vergleichsarm der Studie mit der verabreichten Insulintherapie die durch den G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie einer Eskalation der Insulintherapie umgesetzt wurde.

Im Studienprogramm des pU zu Insulin icodec liegt neben der vom pU als relevant identifizierten Studie zusätzlich auch die Studie NN1436-4478 (im Folgenden ONWARDS 2) [22,23] vor, in der ebenfalls Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht wurden. Der pU schließt diese Studie jedoch mit der Begründung aus, dass Insulin

degludec als Komparator eingesetzt wird und nicht Humaninsulin oder Insulin glargin. Unabhängig davon, ob der Ausschluss der Studie aus diesem Grund sachgerecht ist, bleibt dies für die vorliegende Bewertung ohne Konsequenz, da aus den vorliegenden Angaben auch für die Studie ONWARDS 2 nicht hervorgeht, dass im Vergleichsarm der Studie mit der verabreichten Insulintherapie die durch den G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie einer Eskalation der Insulintherapie umgesetzt wurde. In dieser Studie wurde bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bereits zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses als Insulintherapie eine Therapie ausschließlich mit Basalinsulin eingesetzt. Im Rahmen der Studie erfolgte als Insulintherapie ebenfalls eine Behandlung ausschließlich mit Basalinsulin, wobei gegebenenfalls auf einen anderen Wirkstoff umgestellt wurde, falls zuvor nicht bereits Insulin degludec eingesetzt wurde. Die Studie ist daher unabhängig davon, ob ein anderes Insulinanalogon als Insulin glargin angewendet wurde, nicht für die Nutzenbewertung von Insulin icodec geeignet, da im Vergleichsarm die durch den G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie einer Eskalation der Insulintherapie ebenso wie in der Studie ONWARDS 4 nicht umgesetzt wurde.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Für seine Nutzenbewertung zieht der pU Ergebnisse zu einer Teilpopulation der Studie ONWARDS 4 zum Vergleich von Insulin icodec mit Insulin glargin jeweils in Kombination mit Insulin aspart heran. Die vom pU vorgelegten Daten sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet, da aus den vorliegenden Angaben nicht hervorgeht, dass im Vergleichsarm der Studie mit der verabreichten Insulintherapie die durch den G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie einer Eskalation der Insulintherapie umgesetzt wurde. Dies wird nachfolgend erläutert.

Design der Studie ONWARDS 4

Bei der Studie ONWARDS 4 handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Insulin icodec mit Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin aspart mit einer Behandlungsdauer von 26 Wochen. Zusätzlich wurden begleitend in beiden Armen jeweils gegebenenfalls bestehende Therapien mit Nichtinsulin-Antidiabetika fortgeführt. Es wurden Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen der HbA1c-Wert zu Studieneinschluss zwischen $\geq 7,0\%$ und $\leq 10,0\%$ lag. Des Weiteren mussten die Patientinnen und Patienten einen Body-Mass-Index von $\leq 40 \text{ kg/m}^2$ aufweisen. Ausgeschlossen von der Studienteilnahme waren Patientinnen und Patienten, bei denen innerhalb von 180 Tagen vor dem Tag des Screenings ein Myokardinfarkt, ein Schlaganfall oder eine Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris oder aufgrund von einer transitorischen ischämischen Attacke aufgetreten war oder bei Screening eine chronische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV) vorlag. Ebenso ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten, bei denen eine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung ermittelt wurde, wiederkehrende schwere Hypoglykämien im letzten Jahr oder eine diabetische

Ketoazidose in den letzten 90 Tagen vor dem Tag des Screenings aufgetreten waren, sowie Patientinnen und Patienten, bei denen eine Änderung ihres Lebensstils mit Einfluss auf die Blutzuckerkontrolle zu erwarten war.

In der Studie ONWARDS 4 wurde der Vergleich von Insulin icodec mit Insulin glargin untersucht, jeweils in Kombination mit dem Bolusinsulin Insulin aspart sowie gegebenenfalls den bisher eingenommenen Nichtinsulin-Antidiabetika. Gemäß Einschlusskriterien mussten die Patientinnen und Patienten für mindestens 90 Tage vor Studieneinschluss bereits eine Behandlung mit 1-mal täglichem Basalinsulin (Neutrales-Protamin-Hagedorn[NPH]-Insulin, Insulin degludec, Insulin detemir, Insulin glargin 100 E/ml oder Insulin glargin 300 E/ml) und 2- bis 4-mal täglicher Gabe eines Bolusinsulinanalogons (Insulin aspart, schnellwirksames Insulin aspart, Insulin lispro, schnellwirksames Insulin lispro, Insulin glulisin) erhalten. Darüber hinaus war eine Begleitbehandlung mit Nichtinsulin-Antidiabetika gemäß Einschlusskriterien erlaubt, sofern diese für mindestens 90 Tage vor Studieneinschluss in stabiler Dosierung verabreicht wurde. Dabei waren Mono- oder Kombinationstherapien mit Metformin, Sulfonylharnstoffen, Gliniden, DPP-4-Inhibitoren, SGLT2-Inhibitoren, Thiazolidindionen, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren, oralen oder injizierbaren GLP-1-Rezeptoragonisten möglich. Diese Therapien mussten im Rahmen der Studie als Begleitmedikation stabil fortgeführt werden, mit Ausnahme von Sulfonylharnstoffen und Gliniden, die zum Zeitpunkt der Randomisierung abgesetzt werden mussten.

In der Studie ONWARDS 4 erfolgte die Behandlung mit Insulin icodec im Interventionsarm weitgehend entsprechend den Vorgaben der Fachinformation [15]. In der Studie erhielten die Patientinnen und Patienten Insulin icodec in der zuvor verabreichten täglichen Dosierung des Basalinsulins multipliziert mit 7. Zusätzlich erhielten alle Patientinnen und Patienten in Woche 1 eine Aufsättigungsdosis von 50 % dieser Dosierung. Gemäß Fachinformation wird die Anwendung einer Aufsättigungsdosis jedoch nur in solchen Fällen empfohlen, in denen ein schnelleres Erreichen der Blutzuckerkontrolle angestrebt wird. Ob dies für alle Patientinnen und Patienten in der Studie erforderlich war, bleibt auf Basis der vorliegenden Angaben unklar. Zudem war gemäß Studienplanung eine gewisse Flexibilität bei der Gabe von Insulin icodec möglich (wöchentliche Gabe von Insulin icodec flexibel ± 3 Tage): Aus dem Studienbericht geht hervor, dass etwa die Hälfte der Studienpopulation ($n = 143$, 49,1 %) von der Flexibilität Gebrauch gemacht hat und im Mittel um $\pm 1,5$ Tage von den geplanten Tagen der Gabe abgewichen wurde. Für die vom pU vorgelegte Teilpopulation liegen keine Angaben dazu vor. Die EMA beschreibt jedoch, dass eine Untersuchung zur Sicherheit dieser Flexibilisierung der Dosierung notwendig gewesen wäre, jedoch während des Zulassungsverfahrens nicht durchgeführt worden sei, weshalb eine Vorverlegung der Dosis nicht zu empfehlen sei [16]. Entsprechend ist diese Option gemäß Fachinformation [15] nicht vorgesehen. Die Gabe von Insulin glargin im Vergleichsarm entspricht den Vorgaben der Fachinformation [17]. Die individuelle Insulindosis des Basalinsulins wurde dabei basierend

auf 3 aufeinanderfolgenden Nüchternplasmaglukosewerten jeweils entsprechend einem vorgegebenen Titrationsschema wöchentlich angepasst.

Die Patientinnen und Patienten der Studie ONWARDS 4 erhielten außerdem im Interventions- und Vergleichsarm zusätzlich Insulin aspart als Bolusinsulin. Die Bolusinsulin-Dosis zu Studienbeginn wurde anhand der Dosis der bestehenden Therapie mit Bolusinsulin zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bestimmt und musste in den ersten 8 Wochen der Studie stabil gehalten werden. Anpassungen waren innerhalb dieses Zeitraums nur aus Sicherheitsgründen erlaubt. Das entspricht weder der Fachinformation von Insulin icodec [15], die für die Umstellung auf Insulin icodec auf die Notwendigkeit der Anpassung von Dosis und Zeitpunkt der Gabe von Bolusinsulinpräparaten hinweist, noch der Fachinformation von Insulin aspart [24], die für die Anwendung eine Überwachung des Blutzuckerspiegels und eine Anpassung der Insulindosis empfiehlt. Nach den ersten 8 Wochen konnten Anpassungen 2-mal wöchentlich abhängig vom selbst gemessenen Plasmaglukosewert nach einem fixen Titrationsalgorithmus erfolgen (siehe Tabelle 15). Eine Dosisanpassung von Insulin aspart basierend auf der Methode der Kohlenhydratzählung war in der Studie ONWARDS 4 jedoch nicht möglich. Zudem musste die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bestehende Begleitbehandlung mit Nichtinsulin-Antidiabetika bei stabiler Dosierung fortgeführt werden.

Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen der Studie ONWARDS 4 mussten ihren Nüchternblutzucker auf einen Wert zwischen 80 bis 130 mg/dl titrieren.

Patientinnen und Patienten wurden im Rahmen der Studie für bestimmte Zeiträume (Woche Woche 0 bis 4 und Woche 22 bis 26 sowie während des 5-wöchigen Follow-ups) auch mittels CGM System überwacht (Dexcom G6). Die über das System erhobenen Daten wurden lediglich herangezogen, um die glykämische Kontrolle zu beurteilen, z. B. mittels Erhebung der Zeit im Zielbereich von 70 mg/dl bis 180 mg/dl. Sowohl für Anpassungen der Insulindosis gemäß dem oben beschriebenen Titrationsalgorithmus als auch für die Erhebung von Hypoglykämien wurden dagegen durch die Patientinnen und Patienten selbst gemessene Blutzuckerwerte verwendet. Die Daten des CGM Systems waren zudem für Patientinnen und Patienten sowie Prüferinnen und Prüfer verblindet.

In der Studie wurden insgesamt 582 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 den beiden Behandlungsarmen Insulin icodec (N = 291) und Insulin glargin (N = 291), jeweils in Kombination mit Insulin aspart ± Nichtinsulin-Antidiabetika randomisiert zugeteilt. Eine Stratifizierung erfolgte nicht. Der pU legt Daten einer Teilpopulation der Studie ONWARDS 4 vor. Wie für die vom pU identifizierten potenziell geeigneten Studien für Fragestellung 1 (siehe Abschnitt I 3.1) liegen auch für die Studie ONWARDS 4 ausschließlich Informationen zur Begleittherapie zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses vor. Der pU bildet die Teilpopulation zu dieser Studie auf Basis der zu Studieneinschluss erhaltenen Nichtinsulin-Antidiabetika. Um der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu entsprechen, berücksichtigt er dabei ausschließlich

Patientinnen und Patienten, die zu diesem Zeitpunkt eine ICT ohne Nichtinsulin-Antidiabetika bzw. mit Sulfonylharnstoffen und / oder Gliniden erhielten, da letztere zu Studienbeginn abzusetzen waren. Darüber hinaus berücksichtigt der pU für die Teilpopulation für Fragestellung 3 ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung in der Vorgeschichte. Die Teilpopulation, die der pU für die Studie ONWARDS 4 bildet und für seine Bewertung heranzieht, umfasst 57 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 52 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Ein Flussdiagramm zur Bildung der Teilpopulation durch den pU für diese Studie findet sich in Abbildung 5 in I Anhang B.3.

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA1c-Wertes nach 26 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn. Sekundäre Endpunkte umfassten Endpunkte der Kategorie Morbidität sowie UEs.

Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studie ONWARDS 4, zu den eingesetzten Interventionen, zu den Patientinnen und Patienten in der vom pU vorgelegten Teilpopulation sowie zur antidiabetischen Therapie zu Screening für die Studienpopulation finden sich in I Anhang D.1.

Keine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie ONWARDS 4

Gemäß Unterteilung des Anwendungsgebiets durch die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie muss bei Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung 3, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, eine Eskalation der Insulintherapie erfolgen (siehe dazu die Anmerkungen zu den Fragestellungen in Kapitel I 2). Im Gegensatz zum Diabetes mellitus Typ 1, steht eine Insulintherapie beim Diabetes mellitus Typ 2 an letzter Stelle der Therapieoptionen und kommt erst zum Einsatz, wenn alle anderen vorgeschalteten Therapieoptionen erfolglos waren. Auch für Insulin-erfahrene Patientinnen und Patienten erfordert die zweckmäßige Vergleichstherapie jedoch eine Therapieeskalation. Über die ICT hinaus werden in der NVL zum Diabetes mellitus Typ 2 keine Optionen der Therapieeskalation mehr beschrieben. Im Gegensatz zum Einsatz bei Diabetes mellitus Typ 1 sind auch Insulinpumpen in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 nur selten indiziert [3,25,26].

In die Studie ONWARDS 4 wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zu diesem Zeitpunkt bereits seit mindestens 90 Tagen eine Behandlung mit Basalinsulin 1-mal täglich und Bolusinsulin 2- bis 4-mal täglich erhielten. Dies bedeutet, dass die eingeschlossene Patientenpopulation bereits vor Studienbeginn eine ICT bestehend aus Basal- und Bolusinsulin erhalten hatte, sodass keine weiteren Eskalationsstufen der Insulintherapie gemäß NVL mehr möglich waren. Eine Eskalation der Insulintherapie auf eine CT oder ICT, wie sie gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie für Fragestellung 3 vorgesehen ist, war entsprechend für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht mehr möglich.

Optimierung der Vortherapie im Rahmen der Studie ONWARDS 4 nur begrenzt möglich

Angaben zu den in der Studie ONWARDS 4 verabreichten Insulintherapien zum Zeitpunkt des Screenings sind für die Gesamtpopulation der Studie in Tabelle 17 in I Anhang D.1 dargestellt. Aus diesen Angaben geht hervor, dass 68,4 % der Studienpopulation im Vergleichsarm zum Zeitpunkt des Screenings bereits Insulin glargin als Basalinsulin und 50,2 % Insulin aspart als Bolusinsulin erhielten. Damit wurde bei diesen Patientinnen und Patienten die Insulintherapie zu Studienbeginn im Rahmen der Studie fortgeführt. Für die von ihm vorgelegte Teilpopulation legt der pU keine Angaben zu den verabreichten Insulintherapien zum Zeitpunkt des Screenings vor. Es ist jedoch davon auszugehen, dass auch für die Teilpopulation mehrheitlich Insulin glargin als Basalinsulin bzw. Insulin aspart als Bolusinsulin fortgeführt wurde. Bei den weiteren Patientinnen und Patienten wurde das bestehende Therapieregime unter Umstellung auf ein anderes Insulinanalogon fortgeführt, was ebenfalls keine Eskalation der Insulintherapie darstellt.

Über den in der Studie angewendeten Titrationsalgorithmus konnten im Rahmen der Studie allenfalls Dosisanpassungen erfolgen, sodass das bisherige Insulinregime optimiert werden konnte. Auch eine Optimierung war im Rahmen der Studie jedoch nur begrenzt möglich. So musste die Dosis des Bolusinsulins in den ersten 8 Wochen der Studie ONWARDS 4 stabil gehalten werden, sofern keine Anpassung aus Sicherheitsgründen notwendig war, sodass eine Optimierung des Therapieregimes mittels Bolusinsulin in diesem Zeitraum nicht möglich war. Angaben zur mittleren Änderung der Insulindosis im Studienverlauf für die vom pU vorgelegte Teilpopulation deuten zudem darauf hin, dass die Insulindosis im Vergleichsarm beim Großteil der Patientinnen und Patienten nicht erhöht wurde (siehe Abbildung 7 in I Anhang D). Unabhängig davon stellt eine Optimierung der Insulindosis keine Intensivierung im Sinne einer Therapieeskalation dar, sondern ist ohnehin Bestandteil einer ICT. Im Rahmen der ICT wird die Insulindosis anhand der Plasmaglukosewerte bzw. der Kohlenhydratzufuhr ohnehin flexibel angepasst [3]. Zur Notwendigkeit einer Therapieeskalation siehe Anmerkungen zu den Fragestellungen in Kapitel I 2.

Insgesamt ist in der Studie ONWARDS 4 die zweckmäßige Vergleichstherapie, die eine Eskalation der Insulintherapie im Vergleichsarm voraussetzt, nicht umgesetzt. Aus diesem Grund ist die Studie ONWARDS 4 für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Weitere Kritikpunkte

Unabhängig davon, dass die vom pU vorgelegten Daten zur Studie ONWARDS 4 aus dem zuvor beschriebenen Grund nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind, liegen folgende weitere Kritikpunkte zu den vom pU vorgelegten Daten vor:

- Unklar, ob bei der Bildung der Teilpopulation der Studie ONWARDS 4 kardiovaskuläre Erkrankungen angemessen berücksichtigt werden

- Bei der Bildung der Teilpopulation schließt der pU im letzten Schritt Patientinnen und Patienten mit Vorerkrankungen zu Studieneinschluss definiert über die PTs zerebrale Ischämie, apoplektischer Insult, vaskuläre Enzephalopathie, Myokardinfarkt, myokardiale Ischämie und Hirninfarkt gemäß MedDRA aus. Da der pU für die von ihm gebildete Teilpopulation mit Begleitbehandlung gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie jedoch keine Angaben zu Vorerkrankungen bei Studieneinschluss vorlegt, kann nicht überprüft werden, ob alle relevanten Erkrankungen berücksichtigt wurden. Daher bleibt unklar, ob das Kriterium, dass keine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung vorliegt, für alle Patientinnen und Patienten in der vom pU vorgelegten Teilpopulation erfüllt ist.
- Keine Festlegung patientenindividueller Therapieziele
 - Analog zu Studie ONWARDS 1, die der pU für Fragestellung 1 der Nutzenbewertung heranzieht, geht auch für die Studie ONWARDS 4 aus dem Dossier nicht hervor, dass zu Studienbeginn bzw. im weiteren Studienverlauf patientenindividuelle Zielwerte für den HbA1c vereinbart wurden (zur detaillierten Erläuterung siehe Abschnitt I 3.1). In der Studie ONWARDS 4 mussten die Patientinnen und Patienten ihre Nüchternblutzucker-Werte durch Anpassung der Insulindosis stattdessen auf einen festen Zielbereich zwischen 80 bis 130 mg/dl titrieren.

Fazit

Insgesamt ist die Studie ONWARDS 4 für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin icodec im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, nicht geeignet. Dies ist maßgeblich darin begründet, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA, die eine Eskalation der Insulintherapie im Vergleichsarm voraussetzt, in der Studie nicht umgesetzt ist.

Die Studie ONWARDS 4 wird zur Information in I Anhang D dargestellt. Auf Grundlage der Studie ONWARDS 4 können jedoch keine Aussagen zum Zusatznutzen von Insulin icodec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

Unabhängig von der Frage der Eignung der Studie ONWARDS 4 liegen für die vom pU vorgelegte Teilpopulation keine aussagekräftigen Daten zu Nutzenendpunkten (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) vor. Zum einen wurde in der Studie die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben, zum anderen traten aufgrund der kurzen Studiendauer zu weiteren patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten keine Ereignisse sowie bei der Mortalität nur 1 Ereignis auf.

I 5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin icodec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin icodec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin icodec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für diese Patientengruppe unabhängig davon, dass sich in den von ihm vorgelegten Ergebnissen zu einer Teilpopulation der Studie ONWARDS 4 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen, aber dennoch einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet. Diese Einschätzung begründet er mit medizinischen Vorteilen von Insulin icodec, vorwiegend mit der verringerten Injektionsfrequenz durch die 1-mal wöchentliche Gabe.

I 6 Fragestellung 4: Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)

I 6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

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

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

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

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine relevante Studie zum Vergleich von Insulin icodec gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die Studie ONWARDS 4. Für diese Studie, in der Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht wurden, prüft der pU analog zu seinem Vorgehen in Fragestellung 3, ob sich eine relevante Teilpopulation für Fragestellung 4 (vom pU im Dossier als Fragestellung b2 bezeichnet) abgrenzen lässt. Zur detaillierten Erläuterung des Vorgehens des pU bei der Bildung der Teilpopulation siehe Abschnitt I 5.1. Ein Flussdiagramm zur Bildung der Teilpopulation durch den pU für diese Studie findet sich in Abbildung 6 in I Anhang B.4.

Für die vorliegende Fragestellung wendet der pU auf die Studie ein analoges Vorgehen an, wobei er im Gegensatz zu seinem Vorgehen für Fragestellung 3 für Fragestellung 4 jeweils Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die eine Begleitbehandlung mit Metformin in Kombination mit Empagliflozin oder Dapagliflozin oder Liraglutid erhielten und bei denen kardiovaskuläre Erkrankungen vorlagen. Für die Studie ONWARDS 4 konnte der pU nur 1 Patientin bzw. Patienten im Interventionsarm und 4 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm identifizieren, für die diese Kriterien erfüllt sind. Daher konnte nach Angabe des pU die Studie ONWARDS 4 für die direkte Herleitung des Zusatznutzens für die Fragestellung 4 nicht herangezogen werden.

Wie bereits für Fragestellung 3 beschrieben bleibt unklar, ob der pU bei der Bildung der Teilpopulation der Studie ONWARDS 4 Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung angemessen berücksichtigt hat (siehe Abschnitt I 5.1). In die Teilpopulation schließt er Patientinnen und Patienten ein, die als Vorerkrankung zu Studieneinschluss die PT zerebrale Ischämie, apoplektischer Insult, vaskuläre Enzephalopathie, Myokardinfarkt, myokardiale Ischämie und Hirninfarkt gemäß MedDRA aufwiesen. Da der pU für die von ihm gebildete Teilpopulation mit Begleitbehandlung gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie jedoch keine Angaben zu Vorerkrankungen zum Studieneinschluss vorlegt, kann nicht überprüft werden, ob alle relevanten Erkrankungen berücksichtigt wurden. Für die vorliegende Bewertung bleibt dies jedoch ohne Konsequenz, da der pU für Fragestellung 4 keine Daten zum Vergleich von Insulin icodec mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt.

I 6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin icodec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, liegen keine Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin icodec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 6.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Insulin icodec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für diese Patientengruppe einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet. Der pU begründet diese Einschätzung damit, dass aufgrund von Gemeinsamkeiten in der Grunderkrankung davon ausgegangen werden könne, dass die Teilpopulation für Fragestellung 4 von denselben Vorteilen wie die Teilpopulation für Fragestellung 3 profitieren werde. Dies erlaubt aus Sicht des pU eine gemeinsame Aussage zum Zusatznutzen von Insulin icodec für Fragestellungen 3 und 4.

I 7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Insulin icodec im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Insulin icodec – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin 	Zusatznutzen nicht belegt
2	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin, oder ▪ Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin, oder ▪ Humaninsulin + Metformin + Liraglutid 	Zusatznutzen nicht belegt
3	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT]) 	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 5: Insulin icodec – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
4	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eskalation der Insulintherapie: konventionelle Therapie (CT) bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT), jeweils in Kombination mit Metformin und Empagliflozin oder Dapagliflozin oder Liraglutid 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von Komorbiditäten bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, KHK, Nierenerkrankung u. a.) und im Besonderen bei Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten, eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der jeweiligen Komorbiditäten, insbesondere durch Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der vorliegenden Erkrankungen durchgeführt wird. ▫ Bei Patientinnen und Patienten, die Insulin erhalten, sollte regelmäßig geprüft werden, ob die Indikation für eine Insulintherapie noch besteht bzw. ob ggf. eine Deeskalation der Insulintherapie möglich und angezeigt ist. ▫ Das Fortführen einer(/s) unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. ▫ Bei den bestimmten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Patientengruppen a2, b1 und b2 (d. h. den Fragestellungen 2, 3 und 4) handelt es sich jeweils um gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen. <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>CT: konventionelle Therapie; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie; KHK: koronare Herzkrankheit</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 8 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Tirzepatid (Diabetes mellitus Typ 2) [online]. 2024 [Zugriff: 12.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10453/2024-05-02_AM-RL-XII-XIIa_Tirzepatid_D-987_TrG.pdf.
3. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes - Langfassung; Version 3.0 [online]. 2023 [Zugriff: 25.10.2024]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-vers3-0.pdf>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022-B-142 - VERTRAULICH [unveröffentlicht]. 2022.
5. Novo Nordisk. An Investigational Trial comparing the Efficacy and Safety of Once Weekly NNC0148-0287 C (insulin 287) versus Once Daily Insulin Glargine, both in Combination with Metformin, with or without DPP-4 Inhibitors, in Insulin Naïve Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus; study NN1436-4383; Clinical Trial Report [unveröffentlicht]. 2020.
6. Rosenstock J, Bajaj HS, Janez A et al. Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment. *N Engl J Med* 2020; 383(22): 2107-2116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022474>.
7. Rosenstock J, Bain SC, Gowda A et al. Weekly Icodec versus Daily Glargine U100 in Type 2 Diabetes without Previous Insulin. *N Engl J Med* 2023; 389(4): 297-308. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303208>.
8. Novo Nordisk. A Research Study to Compare Two Types of Insulin, a New Insulin, Insulin Icodec and an Available Insulin, Insulin Glargine, in People With Type 2 Diabetes Who Have Not Used Insulin Before (ONWARDS 1) [online]. 2024 [Zugriff: 15.10.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04460885>.

9. Novo Nordisk. A 78-week trial comparing the effect and safety of once weekly insulin icodec and once daily insulin glargine 100 units/mL, both in combination with non-insulin anti-diabetic treatment, in insulin naïve subjects with type 2 diabetes [online]. [Zugriff: 15.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000442-34.
10. Novo Nordisk. A 78-week Trial Comparing the Effect and Safety of Once Weekly Insulin Icodec and Once Daily Insulin Glargine 100 units/mL, Both in Combination With Non-insulin Anti-diabetic Treatment, in Insulin Naïve Subjects With Type 2 Diabetes; study NN1436-4477; ONWARDS 1 - Results from the complete trial; Clinical Trial Report [unveröffentlicht]. 2023.
11. Novo Nordisk. Effectiveness and Safety of Once Weekly Insulin Icodec Used with DoseGuide versus Once Daily Basal Insulin Analogues in an Insulin Naïve Type 2 Diabetes Population in a Clinical Practice Setting; study NN1436-4481; ONWARDS 5; Clinical Trial Report [unveröffentlicht]. 2022.
12. Bajaj HS, Aberle J, Davies M et al. Once-Weekly Insulin Icodec With Dosing Guide App Versus Once-Daily Basal Insulin Analogues in Insulin-Naive Type 2 Diabetes (ONWARDS 5) : A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2023; 176(11): 1476-1485. <https://doi.org/10.7326/M23-1288>.
13. Lingvay I, Asong M, Desouza C et al. Once-Weekly Insulin Icodec vs Once-Daily Insulin Degludec in Adults With Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The ONWARDS 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 330(3): 228-237. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.11313>.
14. Novo Nordisk. A 26-week Double Blinded, Multiregional Trial Comparing the Effect and Safety of Once Weekly Insulin Icodec and Once Daily Insulin Degludec 100 units/mL, Both in Combination With Non-insulin Anti-diabetic Drugs, in Insulin Naïve Subjects With Type 2 Diabetes; study NN1436-4479; ONWARDS 3; Clinical Trial Report [unveröffentlicht]. 2022.
15. Novo Nordisk. Awiqli 700 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2024 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. European Medicines Agency. Awiqli; Assessment report [online]. 2024 [Zugriff: 28.10.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/awiqli-epar-public-assessment-report_en.pdf.
17. Sanofi. Lantus Injektionslösung in einer Durchstechflasche/Patrone; Lantus SoloStar Injektionslösung in einem Fertigpen [online]. 2020 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

18. Mathieu C, Asbjornsdottir B, Bajaj HS et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in individuals with basal-bolus insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 4): a phase 3a, randomised, open-label, multicentre, treat-to-target, non-inferiority trial. *Lancet* 2023; 401(10392): 1929-1940. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00520-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00520-2).
19. Novo Nordisk. A Research Study to Compare Two Types of Insulin, a New Weekly Insulin, Insulin Icodec and an Available Daily Insulin, Insulin Glargine, Both in Combination With Mealtime Insulin, in People With Type 2 Diabetes Who Use Daily Insulin and Mealtime Insulin (ONWARDS 4) [online]. 2024 [Zugriff: 15.10.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04880850>.
20. Novo Nordisk. A 26-week trial comparing the effect and safety of once weekly Insulin Icodec and once daily Insulin Glargine 100 units/mL, both in combination with bolus Insulin with or without non-insulin anti-diabetic drugs, in subjects with Type 2 Diabetes on a basal-bolus regimen (ONWARDS 4) [online]. [Zugriff: 15.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000474-16.
21. Novo Nordisk. A 26-week Trial Comparing The Effect and Safety of Once Weekly Insulin Icodec and Once Daily Insulin Glargine 100 units/mL, Both in Combination With Bolus Insulin With or Without Non-insulin Anti-diabetic Drugs, in Subjects With Type 2 Diabetes on a Basal-bolus Regimen; study NN1436-4480; ONWARDS 4; Clinical Trial Report [unveröffentlicht]. 2022.
22. Philis-Tsimikas A, Asong M, Franek E et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec in individuals with basal insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 2): a phase 3a, randomised, open label, multicentre, treat-to-target trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11(6): 414-425. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00093-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00093-1).
23. Novo Nordisk. A 26-week trial comparing the effect and safety of once weekly insulin icodec and once daily insulin degludec, both with or without non-insulin anti-diabetic drugs, in subjects with type 2 diabetes treated with basal insulin; study NN1436-4478; ONWARDS 2; Clinical Trial Report [unveröffentlicht]. 2022.
24. Novo Nordisk. NovoRapid [online]. 2020 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
25. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2023; 18(Suppl 2): S162-S217. <https://doi.org/10.1055/a-2076-0024>

26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL) [online]. 2024 [Zugriff: 15.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3583/DMP-A-RL_2024-04-18_iK-2024-10-01.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Insulin icodec

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

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

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
(insulin icodec*) OR "insulin 287"

I Anhang B Flussdiagramme zur Bildung der Teilpopulationen durch den pU

I Anhang B.1 Fragestellung 1 (vom pU als Teilpopulation a1 bezeichnet)

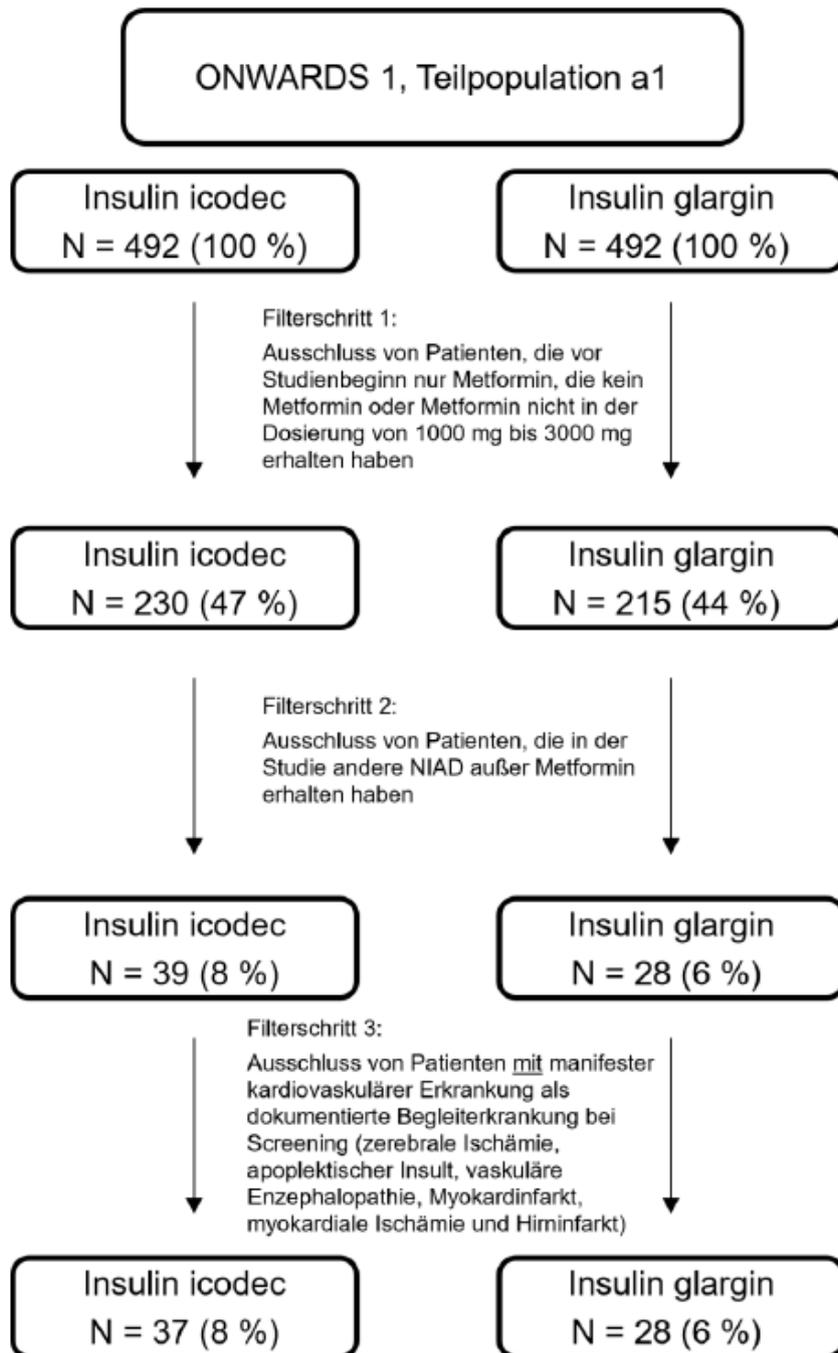


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Bildung der Teilpopulation durch den pU, Studie ONWARDS 1 (Patientinnen und Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung)

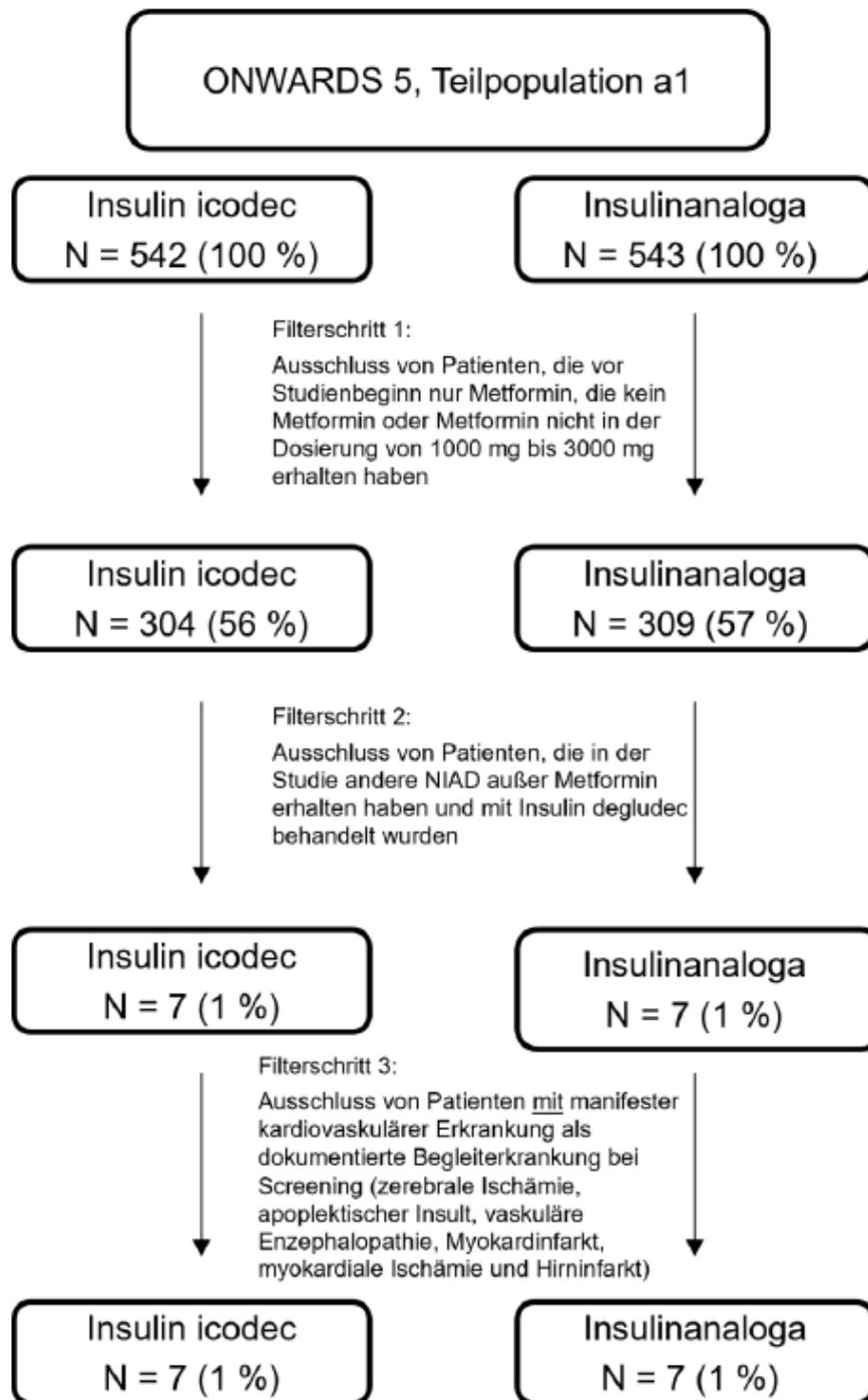


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Bildung der Teilpopulation durch den pU, Studie ONWARDS 5 (Patientinnen und Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung)

I Anhang B.2 Fragestellung 2 (vom pU als Teilpopulation a2 bezeichnet)

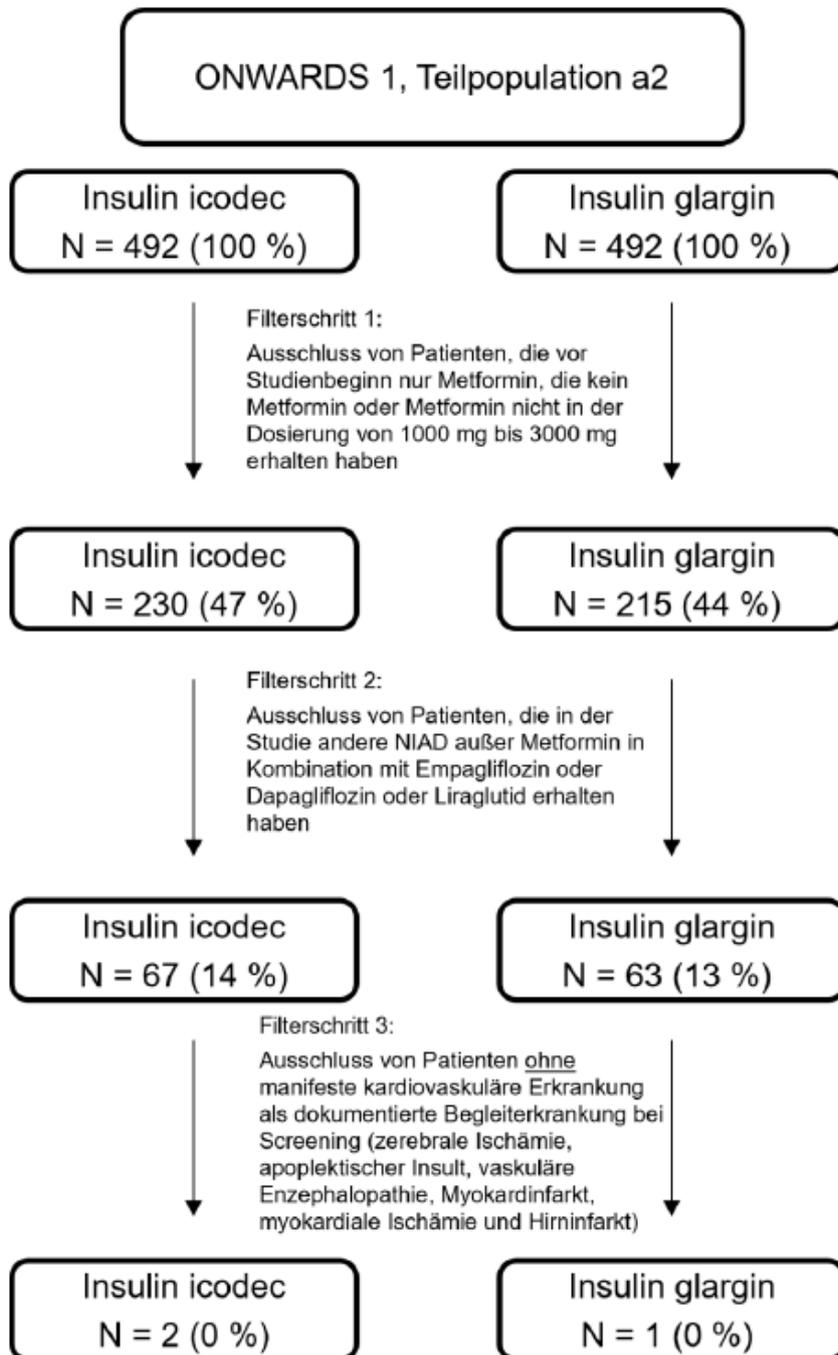


Abbildung 3: Flussdiagramm zur Bildung der Teilpopulation durch den pU, Studie ONWARDS 1 (Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)

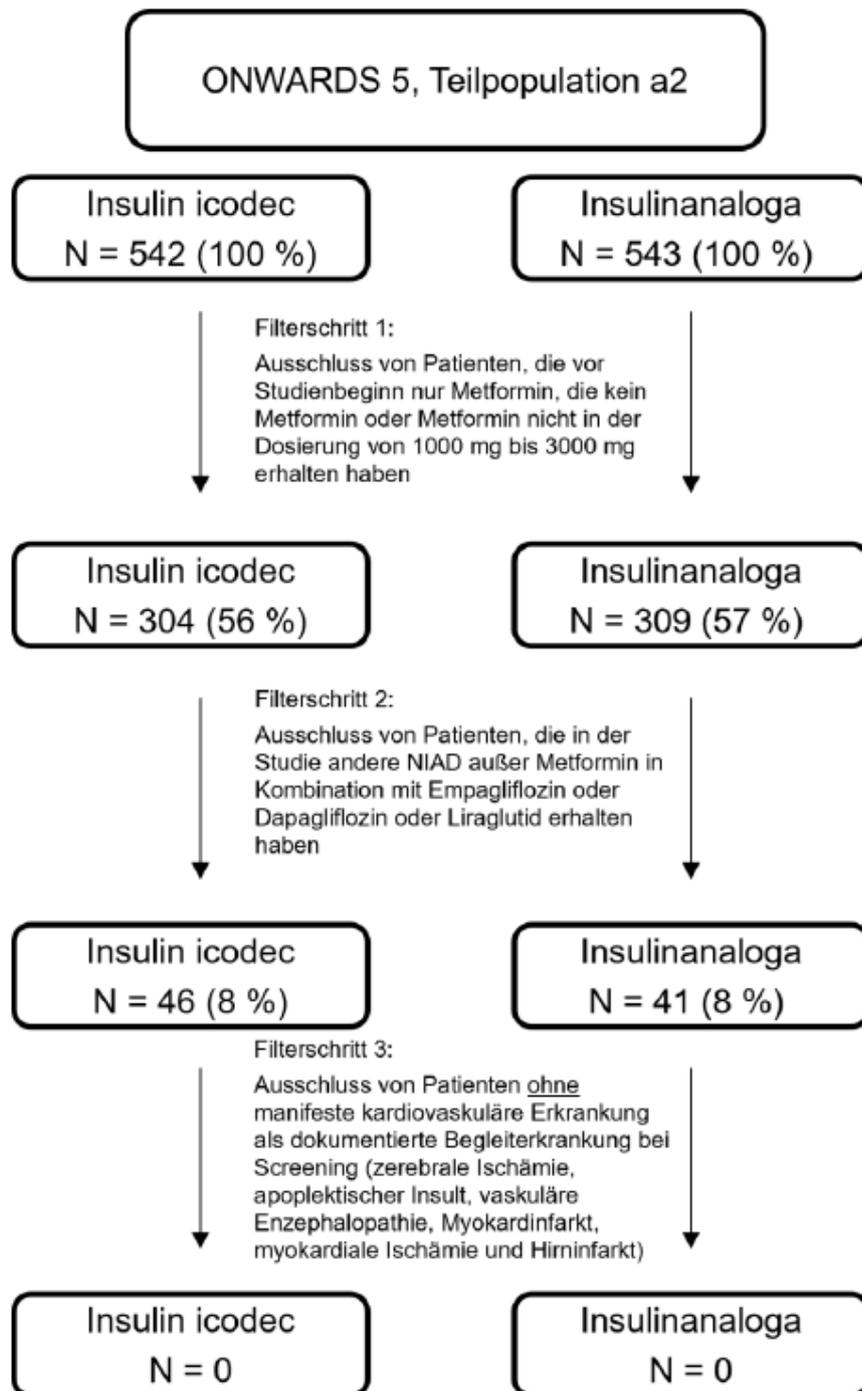
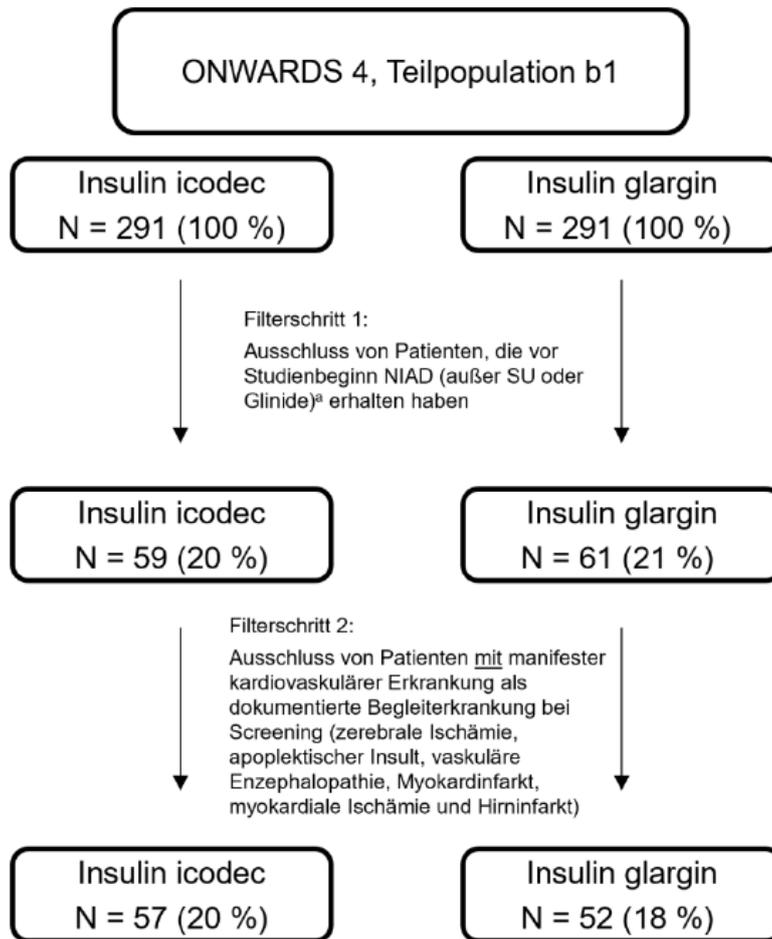


Abbildung 4: Flussdiagramm zur Bildung der Teilpopulation durch den pU, Studie ONWARDS 5 (Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)

I Anhang B.3 Fragestellung 3 (vom pU als Fragestellung b1 bezeichnet)

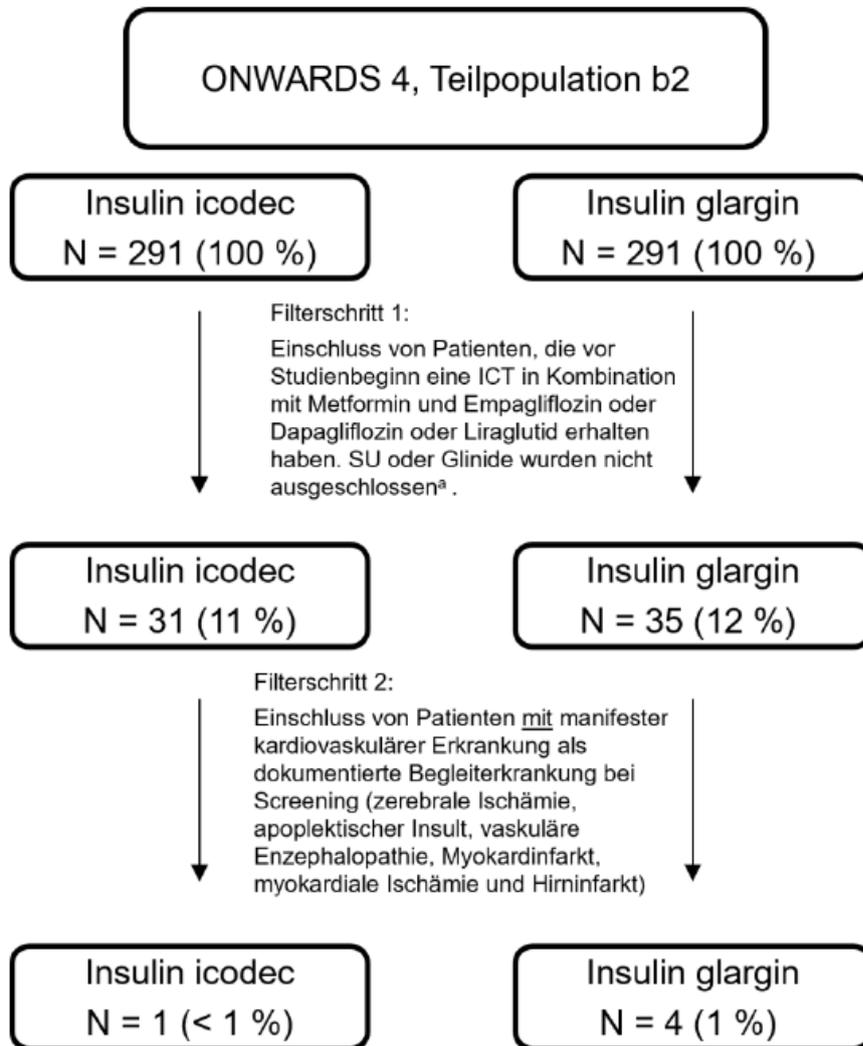


a: SU und Glinide wurden bei Randomisierung abgesetzt

NIAD: Nicht-Insulin-Antidiabetika (umfasst folgende Wirkstoffe: Metformin, DPP-4-Inhibitoren, SGLT2-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren und Thiazolidindione)

Abbildung 5: Flussdiagramm zur Bildung der Teilpopulation durch den pU, Studie ONWARDS 4 (Patientinnen und Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung)

I Anhang B.4 Fragestellung 4 (vom pU als Fragestellung b2 bezeichnet)



a: SU und Glinide wurden bei Randomisierung abgesetzt
ICT: Intensified Conventional; SU: Sulfonylharnstoff

Abbildung 6: Flussdiagramm zur Bildung der Teilpopulation durch den pU, Studie ONWARDS 4 (Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)

I Anhang C Ergänzende Darstellung der Studie ONWARDS 1 (Fragestellung 1)

I Anhang C.1 Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Nichtinsulin-Antidiabetika vs. Insulin glargin + Nichtinsulin-Antidiabetika

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ONWARDS 1	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 <ul style="list-style-type: none"> ▪ HbA1c-Wert 7,0 % bis 11,0 % bei Screening ▪ Insulin-naiv ▪ aktuelle Behandlung mit Nichtinsulin-Antidiabetika^b 	Insulin icodec (N = 492) Insulin glargin (N = 492) jeweils in Kombination mit Nichtinsulin-Antidiabetika ^c davon vom pU ausgewertete Teilpopulation ^d : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Insulin icodec (n = 37) ▪ Insulin glargin (n = 28) jeweils in Kombination mit Metformin	Screening: 2 Wochen Behandlung: 78 Wochen ^e Nachbeobachtung: 5 Wochen	137 Zentren in: Indien, Israel, Italien, Japan, Kroatien, Mexiko, Polen, Russland, Slowakei, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 11/2020–12/2022	primär: Änderung des HbA1c-Wertes sekundär: Morbidität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 A.</p> <p>b. In stabiler täglicher Dosis ≥ 90 Tage vor dem Screening (Mono- oder Kombinationstherapien): jede Metformin-Formulierung ≥ 1500 mg oder maximale tolerierte oder effektive Dosis; Sulfonylharnstoffe, Glinide, DPP-4-Inhibitoren, SGLT2-Inhibitoren, Thiazolidindione, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren, orale oder injizierbare GLP-1-Rezeptoragonisten.</p> <p>c. Fortführung der Vorbehandlung mit Nichtinsulin-Antidiabetika. Sulfonylharnstoffe und Glinide mussten zu Randomisierung abgesetzt werden.</p> <p>d. Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</p> <p>e. bestehend aus einer 52-Wochen Hauptphase und einer 26-Wochen Extensionsphase (gemäß Studienplanung sollten alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in die Extensionsphase übergehen)</p> <p>DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; GLP-1: Glucagon-like Peptide 1; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Nichtinsulin-Antidiabetika vs. Insulin glargin + Nichtinsulin-Antidiabetika (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich																																							
ONWARDS 1	Insulin icodec 700 E/ml 1-mal wöchentlich ^a , s. c. + Nichtinsulin-Antidiabetika ^b	Insulin glargin 100 E/ml 1-mal täglich, s. c. + Nichtinsulin-Antidiabetika ^b																																							
<p>Startdosis, Titration, Dosiserhöhung Insulin:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Startdosis: 70 E ▪ Anpassungen der Dosis entsprechend folgender Tabelle^c: 																																									
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">3 aufeinanderfolgende Nüchternplasmaglukosewerte</th> <th>Dosis-anpassung</th> </tr> <tr> <th></th> <th>mmol/l</th> <th>mg/dl</th> <th>E</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>niedrigster SMPG-Wert</td> <td>< 4,4</td> <td>< 80</td> <td>- 20</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">MW der SMPG-Werte</td> <td>4,4–7,2</td> <td>80–130</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>> 7,2</td> <td>> 130</td> <td>+ 20</td> </tr> </tbody> </table>		3 aufeinanderfolgende Nüchternplasmaglukosewerte			Dosis-anpassung		mmol/l	mg/dl	E	niedrigster SMPG-Wert	< 4,4	< 80	- 20	MW der SMPG-Werte	4,4–7,2	80–130	0	> 7,2	> 130	+ 20	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Startdosis 10 E ▪ Anpassungen der Dosis entsprechend folgender Tabelle^c: <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">3 aufeinanderfolgende Nüchternplasmaglukosewerte</th> <th>Dosis-anpassung</th> </tr> <tr> <th></th> <th>mmol/l</th> <th>mg/dl</th> <th>E</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>niedrigster SMPG-Wert</td> <td>< 4,4</td> <td>< 80</td> <td>- 3</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">MW der SMPG-Werte</td> <td>4,4–7,2</td> <td>80–130</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>> 7,2</td> <td>> 130</td> <td>+ 3</td> </tr> </tbody> </table>		3 aufeinanderfolgende Nüchternplasmaglukosewerte			Dosis-anpassung		mmol/l	mg/dl	E	niedrigster SMPG-Wert	< 4,4	< 80	- 3	MW der SMPG-Werte	4,4–7,2	80–130	0	> 7,2	> 130	+ 3
3 aufeinanderfolgende Nüchternplasmaglukosewerte			Dosis-anpassung																																						
	mmol/l	mg/dl	E																																						
niedrigster SMPG-Wert	< 4,4	< 80	- 20																																						
MW der SMPG-Werte	4,4–7,2	80–130	0																																						
	> 7,2	> 130	+ 20																																						
3 aufeinanderfolgende Nüchternplasmaglukosewerte			Dosis-anpassung																																						
	mmol/l	mg/dl	E																																						
niedrigster SMPG-Wert	< 4,4	< 80	- 3																																						
MW der SMPG-Werte	4,4–7,2	80–130	0																																						
	> 7,2	> 130	+ 3																																						
<p>Erlaubte Vorbehandlung: in stabiler täglicher Dosis ≥ 90 Tage vor dem Screening (Mono- oder Kombinationstherapien):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jede Metformin-Formulierung ≥ 1500 mg oder maximale tolerierte oder effektive Dosis, allein oder in Kombination ▪ Sulfonylharnstoffe ▪ Glinide ▪ DPP-4-Inhibitoren ▪ SGLT2-Inhibitoren ▪ Thiazolidindione ▪ Alpha-Glucosidase-Inhibitoren ▪ orale oder injizierbare GLP-1-Rezeptoragonisten 																																									
<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche Medikamente für die Indikationen Diabetes oder Fettleibigkeit, die nicht unter der erlaubten Vorbehandlung aufgeführt sind, innerhalb 90 Tage vor dem Screening ▪ kurzwirksame Insuline (kurze Behandlung über ≤ 14 Tage oder die Behandlung von Schwangerschaftsdiabetes waren erlaubt) 																																									
<p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fortführung der Vorbehandlung mit Nichtinsulin-Antidiabetika in stabiler Dosierung, sofern keine Sicherheitsbedenken^d 																																									
<p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sulfonylharnstoffe und Glinide (sofern zu Screening eingesetzt, mussten diese zu Randomisierung abgesetzt werden) 																																									

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Nichtinsulin-Antidiabetika vs. Insulin glargin + Nichtinsulin-Antidiabetika (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>a. Insulin icodec sollte am gleichen Wochentag injiziert werden. Verschiebungen um bis zu 3 Tage waren möglich, wenn mindestens 4 Tage zwischen den Injektionen lagen.</p> <p>b. Der pU filtert für seine ausgewertete Teilpopulation ausschließlich Patientinnen und Patienten heraus, die Metformin zusätzlich zu Insulin icodec bzw. Insulin glargin erhielten.</p> <p>c. Die individuelle Dosis wurde während der Behandlungsphase basierend auf 3 aufeinanderfolgenden Nüchternplasmaglukosewerten wöchentlich oder alle 2 Wochen zu den Visiten bzw. Telefonkontakten eintitriert (Umsetzung des Treat-To-Target-Ansatzes zur Optimierung der Blutzuckerkontrolle). Es gab kein Maximum oder Minimum der Insulindosen.</p> <p>d. Antidiabetische Behandlungen konnten nach dem Screening nur aus Sicherheitsgründen begonnen oder in der Dosis verändert werden; solche Änderungen mussten durch die Prüffärztin / den Prüffarzt dokumentiert werden</p> <p>DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; E: Einheit; GLP-1: Glucagon-like Peptide 1; MW: Mittelwert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; SGLT2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2; SMPG: Self-measured Plasma Glucose</p>	

Tabelle 8: Charakterisierung der Population sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin (vom pU vorgelegte Teilpopulation)

Studie Charakteristikum Kategorie	Insulin icodec + Metformin N = 37	Insulin glargin + Metformin N = 28
ONWARDS 1		
Alter [Jahre], MW (SD)	59 (10)	54 (10)
Geschlecht [w / m], %	46 / 54	50 / 50
Abstammung, n (%)		
asiatisch	10 (27)	7 (25)
afrikanisch	1 (3)	6 (21)
kaukasisch	23 (62)	13 (46)
nicht spezifiziert	3 (8)	2 (7)
geographische Region, n (%)		
Asien	9 (24)	5 (18)
Europa	9 (24)	6 (21)
Nord- und Südamerika	19 (51)	17 (61)
Diabetesdauer [Jahre], MW (SD)	11,0 (5,8)	11,0 (8,2)
HbA1c-Wert in % bei Randomisierung, MW (SD)	8,7 (1,1)	8,9 (1,0)
HbA1c-Wert in % bei Randomisierung, n (%)		
≤ 8,5	18 (49)	9 (32)
> 8,5	19 (51)	19 (68)
Nüchternplasmaglukose in mg/dl, Median [Min; Max]	197,3 [97,3; 313,6]	184,7 [106,3; 313,6]
Körpergewicht in kg MW (SD)	89,0 (18,4)	87,1 (19,1)
BMI in kg/m ² , MW (SD)	31,4 (4,8)	31,0 (4,7)
eGFR bei Screening (ml/min/1,73 m ²), MW (SD)	84,3 (22,0)	92,3 (18,2)
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^a	k. A. ^a
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^b	k. A. ^b
a. In der Gesamtpopulation (492 vs. 492 Patientinnen und Patienten) brachen im Interventions- vs. Kontrollarm 26 (5,3 %) vs. 20 (4,1 %) Patientinnen und Patienten die Therapie ab. b. In der Gesamtpopulation (492 vs. 492 Patientinnen und Patienten) brachen im Interventions- vs. Kontrollarm 18 (3,7 %) vs. 17 (3,5 %) Patientinnen und Patienten die Studie ab.		
BMI: Body-Mass-Index; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Tabelle 9: Angaben zu oralen antidiabetischen Therapien zu Screening (≥ 10 Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Nichtinsulin-Antidiabetika vs. Insulin glargin + Nichtinsulin-Antidiabetika (Gesamtpopulation)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit oralen antidiabetischen Therapien n (%)	
	Insulin icodec + NIAD N = 492	Insulin glargin + NIAD N = 492
ONWARDS 1		
1 OAD	114 (23,2)	123 (25,0)
Metformin	98 (19,9)	91 (18,5)
2 OADs	192 (39,0)	195 (39,6)
Metformin + Sulfonylharnstoffe / Glinide	81 (16,5)	85 (17,3)
Metformin + SGLT2-Inhibitoren	55 (11,2)	42 (8,5)
Metformin + DPP-4-Inhibitoren	30 (6,1)	42 (8,5)
3 OADs	146 (29,7)	137 (27,8)
Metformin + DPP-4-Inhibitoren + Sulfonylharnstoffe / Glinide	52 (10,6)	46 (9,3)
Metformin + Sulfonylharnstoffe / Glinide + SGLT2-Inhibitoren	37 (7,5)	43 (8,7)
Metformin + DPP-4-Inhibitoren + SGLT2-Inhibitoren	31 (6,3)	29 (5,9)
4 OADs	34 (6,9)	32 (6,5)
Metformin + DPP-4-Inhibitoren + Sulfonylharnstoffe / Glinide + SGLT2-Inhibitoren	22 (4,5)	18 (3,7)
DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit oralen antidiabetischen Therapien zu Screening; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NIAD: Nichtinsulin-Antidiabetika; OAD: orales Antidiabetikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT2: Natrium-Glukose-Cotransporter-2		

Tabelle 10: Angaben zu antidiabetischen Hintergrund-Therapien zu Screening – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Nichtinsulin-Antidiabetika vs. Insulin glargin + Nichtinsulin-Antidiabetika (Gesamtpopulation)

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit antidiabetischen Hintergrund-Therapien n (%)	
	Insulin icodec + NIAD N = 492	Insulin glargin + NIAD N = 492
ONWARDS 1		
Metformin	449 (91,3)	436 (88,6)
Sulfonylharnstoffe	219 (44,5)	227 (46,1)
SGLT2-Inhibitoren	187 (38,0)	172 (35,0)
DPP-4-Inhibitoren	178 (36,2)	170 (34,6)
GLP-1-Rezeptoragonisten	83 (16,9)	92 (18,7)
injizierbar	82 (16,7)	89 (18,1)
oral	1 (0,2)	3 (0,6)
Thiazolidindione	25 (5,1)	24 (4,9)
Alpha-Glucosidase-Inhibitoren	23 (4,7)	22 (4,5)
Glinide	11 (2,2)	15 (3,0)
DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GLP-1: Glucagon-like Peptide 1; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit antidiabetischen Hintergrundtherapien zu Screening; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NIAD: Nichtinsulin-Antidiabetika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT2: Natrium-Glukose-Cotransporter-2		

I Anhang C.2 Ergebnisse

Tabelle 11: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin (vom pU vorgelegte Teilpopulation) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Insulin icodec + Metformin		Insulin glargin + Metformin		Insulin icodec + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ONWARDS 1					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^b	37	0 (0)	28	0 (0)	–
Morbidität					
akutes Koronarsyndrom ^c	37	0 (0)	28	0 (0)	–
zerebrovaskuläre Ereignisse ^d	37	0 (0)	28	0 (0)	–
Herzversagen ^e	37	0 (0)	28	0 (0)	–
Nierenerkrankung im Endstadium			keine geeigneten Daten ^f		
diabetische Retinopathien			keine geeigneten Daten ^g		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	37	33 (89,2)	28	21 (75,0)	
SUEs	37	3 (8,1)	28	2 (7,1)	1,14 [0,20; 6,34]; 0,962
Abbruch wegen UEs	37	0 (0)	28	0 (0)	–
nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien					
PG < 54 mg/dl ^h	37	0 (0)	28	0 (0)	–
PG < 70 mg/dl			keine geeigneten Daten ⁱ		
schwere Hypoglykämien ^j	37	0 (0)	28	0 (0)	–
schwerwiegende Hypoglykämien (PT, SUE)	37	0 (0)	28	0 (0)	–

Tabelle 11: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin (vom pU vorgelegte Teilpopulation) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Insulin icodec + Metformin		Insulin glargin + Metformin		Insulin icodec + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. nicht adjustierter zweiseitiger p-Wert nach Fishers exaktem Test</p> <p>b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.</p> <p>c. umfasst folgende adjudizierte Ereignisse: alle Arten des akuten Herzinfarkts und instabile Angina Pectoris, welche Hospitalisierung erforderte</p> <p>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)</p> <p>e. Durch den pU in Modul 4 A des Dossiers als Heart failure bzw. Herzinfarkt bezeichnet; aus den Studienunterlagen geht hervor, dass der Endpunkt folgende adjudizierte Ereignisse umfasst: neue Episode oder Verschlechterung bereits vorhandenen Herzversagens, welche zu einer dringenden, außerplanmäßigen Hospitalisierung oder dem Besuch einer Klinik / Praxis / Notaufnahme führte.</p> <p>f. In der Studie erfolgte keine dezidierte Erhebung von Nierenerkrankungen im Endstadium. Der pU legt für die von ihm vorgelegte Teilpopulation auch keine Daten auf Basis von UE-Auswertungen vor, die zur Abbildung des Endpunkts geeignet sind.</p> <p>g. In der Studie erfolgte keine dezidierte Erhebung von diabetischen Retinopathien. Der pU legt für die von ihm vorgelegte Teilpopulation auch keine Daten auf Basis von UE-Auswertungen vor, die zur Abbildung des Endpunkts geeignet sind.</p> <p>h. hohes Verzerrungspotenzial wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>i. In der Studie wurden Hypoglykämien anhand der PG-Schwellenwerte 70 mg/dl und 54 mg/dl erhoben. Auswertungen zu nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien legt der pU in Modul 4 A des Dossiers ausschließlich für den Schwellenwert 54 mg/dl vor.</p> <p>j. definiert über folgende Kriterien: erforderten die Hilfestellung medizinischen Fachpersonals zur Behandlung mit Glukagon oder Glukose i. v.; waren lebensbedrohlich; führten zu einem Krankenhausaufenthalt oder waren durch schwere neuroglykopenische Symptome gekennzeichnet</p> <p>i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PG: Plasmaglukose; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 12: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte: HbA1c, Körpergewicht, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin (vom pU vorgelegte Teilpopulation)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Insulin icodec + Metformin			Insulin glargin + Metformin			Insulin icodec + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 78 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 78 MW (SE) ^b	
ONWARDS 1							
Morbidität							
HbA1c (%) (ergänzend dargestellt)	36	8,73 (1,08)	-1,63 (0,15)	27	8,86 (0,95)	-1,57 (0,17)	-0,05 [-0,49; 0,39]; 0,816
Körpergewicht (ergänzend dargestellt)	36	88,98 (18,43)	2,52 (0,78)	27	87,11 (19,10)	3,26 (0,91)	-0,74 [-3,10; 1,61]; 0,537
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. ANCOVA-Modell, adjustiert für Behandlung und geographische Region mit dem Baseline-Wert als Kovariate; fehlende Werte mittels Return-to-Baseline Methode imputiert HbA1c: glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							

I Anhang C.3 Häufige Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und PTs gemäß MedDRA auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

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

Für den Endpunkt SUEs erfolgt keine Darstellung, da der pU in Modul 4 A des Dossiers für die von ihm ausgewertete Teilpopulation keine Auswertungen zu Ereignissen vorgelegt hat, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind. Dies entspräche 2 Patientinnen und Patienten. Stattdessen legt der pU Angaben zu Ereignissen vor, die bei mindestens 3 Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind. Diese Kriterien für die Darstellung wurden von keinen SOC und PT erfüllt.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt keine Darstellung, da in der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie ONWARDS 1 keine Ereignisse aufgetreten sind, die zum Abbruch führten.

Tabelle 13: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Metformin vs. Insulin glargin + Metformin (vom pU vorgelegte Teilpopulation)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Insulin icodec + Metformin N = 37	Insulin glargin + Metformin N = 28
ONWARDS 1		
Gesamtrate UEs	33 (89,2)	21 (75,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (32,4)	11 (39,3)
COVID-19	6 (16,2)	1 (3,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	15 (40,5)	6 (21,4)
Rückenschmerzen	5 (13,5)	3 (10,7)
Arthralgie	5 (13,5)	1 (3,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (13,5)	5 (17,9)
Hypertriglyceridämie	4 (10,8)	1 (3,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	5 (13,5)	4 (14,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (18,9)	2 (7,1)
Augenerkrankungen	7 (18,9)	1 (3,6)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (16,2)	1 (3,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (10,8)	3 (10,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (10,8)	1 (3,6)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (10,8)	1 (3,6)
Untersuchungen	1 (2,7)	3 (10,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (2,7)	3 (10,7)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang D Ergänzende Darstellung der Studie ONWARDS 4 (Fragestellung 3)

I Anhang D.1 Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika

Tabelle 14: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart ± Nichtinsulin-Antidiabetika vs. Insulin glargin + Insulin aspart ± Nichtinsulin-Antidiabetika

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ONWARDS 4	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 <ul style="list-style-type: none"> ▪ HbA1c-Wert 7,0 % bis 10,0 % bei Screening ▪ vorbehandelt mit Basalinsulin + Bolusinsulin ▪ mit oder ohne Behandlung mit Nichtinsulin-Antidiabetika^b 	Insulin icodec (N = 291) Insulin glargin (N = 291) jeweils in Kombination mit Insulin aspart ± Nichtinsulin-Antidiabetika ^c davon vom pU ausgewertete Teilpopulation ^d : <ul style="list-style-type: none"> ▫ Insulin icodec (n = 57) ▫ Insulin glargin (n = 52) jeweils in Kombination mit Insulin aspart	Screening: 2 Wochen Behandlung: 26 Wochen Nachbeobachtung: 5 Wochen	83 Zentren in: Belgien, Indien, Italien, Japan, Mexiko, Niederlande, Rumänien, Russland und USA 05/2021–06/2022	primär: Änderung des HbA1c-Wertes sekundär: Morbidität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 B.</p> <p>b. In stabiler täglicher Dosis ≥ 90 Tage vor dem Screening (Mono- oder Kombinationstherapien): Metformin, Sulfonylharnstoffe, Glinide, DPP-4-Inhibitoren, SGLT2-Inhibitoren, Thiazolidindione, Alpha-Glucosidase-Inhibitoren, orale oder injizierbare GLP-1-Rezeptoragonisten.</p> <p>c. Fortführung der Vorbehandlung mit Nichtinsulin-Antidiabetika. Sulfonylharnstoffe und Glinide mussten zu Randomisierung abgesetzt werden.</p> <p>d. Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung; es wurden nur die Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen ausgewertet, die nach der Randomisierung mit einer ICT ohne optionale Nichtinsulin-Antidiabetika weiterbehandelt wurden.</p> <p>DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; GLP-1: Glucagon-like Peptide 1; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; ICT: intensivierete Insulintherapie; n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT2: Natrium-Glukose-Cotransporter-2; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 15: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart ± Nichtinsulin-Antidiabetika vs. Insulin glargin + Insulin aspart ± Nichtinsulin-Antidiabetika (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich																			
ONWARDS 4	Insulin icodec 700 E/ml 1-mal wöchentlich ^a , s. c. + Insulin aspart 100 E/ml 2 bis 4-mal täglich, s. c. ± Nichtinsulin-Antidiabetika ^b	Insulin glargin 100 E/ml 1-mal täglich, s. c. + Insulin aspart 100 E/ml 2 bis 4-mal täglich, s. c. ± Nichtinsulin-Antidiabetika ^b																			
Startdosis, Titration, Dosiserhöhung: Insulin icodec <ul style="list-style-type: none"> ▪ Startdosis (Woche 1): patientenindividuell ermittelt: Gesamt-Basalinsulindosis vor Randomisierung × 7 + 50 % der Gesamt-Basalinsulindosis vor Randomisierung × 7 (Aufsättigungsdosis) ▪ nachfolgende Gabe (Woche 2): Gesamt-Basalinsulindosis × 7 ▪ Anpassungen der Dosis entsprechend folgender Tabelle^c: 																					
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">3 aufeinanderfolgende Nüchternplasmaglukosewerte</th> <th>Dosis-anpassung</th> </tr> <tr> <th></th> <th>mmol/l</th> <th>mg/dl</th> <th>E</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>niedrigster SMPG-Wert</td> <td>< 4,4</td> <td>< 80</td> <td>- 20</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">MW der SMPG-Werte</td> <td>4,4–7,2</td> <td>80–130</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>> 7,2</td> <td>> 130</td> <td>+ 20</td> </tr> </tbody> </table>		3 aufeinanderfolgende Nüchternplasmaglukosewerte			Dosis-anpassung		mmol/l	mg/dl	E	niedrigster SMPG-Wert	< 4,4	< 80	- 20	MW der SMPG-Werte	4,4–7,2	80–130	0	> 7,2	> 130	+ 20	Insulin glargin <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosierung: patientenindividuell, entsprechend bisheriger Basalinsulindosis und der lokal geltenden Fachinformation ermittelt ▪ Anpassungen der Dosis entsprechend folgender Tabelle^c:
3 aufeinanderfolgende Nüchternplasmaglukosewerte			Dosis-anpassung																		
	mmol/l	mg/dl	E																		
niedrigster SMPG-Wert	< 4,4	< 80	- 20																		
MW der SMPG-Werte	4,4–7,2	80–130	0																		
	> 7,2	> 130	+ 20																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">3 aufeinanderfolgende Nüchternplasmaglukosewerte</th> <th>Dosis-anpassung</th> </tr> <tr> <th></th> <th>mmol/l</th> <th>mg/dl</th> <th>E</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>niedrigster SMPG-Wert</td> <td>< 4,4</td> <td>< 80</td> <td>- 3</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">MW der SMPG-Werte</td> <td>4,4–7,2</td> <td>80–130</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>> 7,2</td> <td>> 130</td> <td>+ 3</td> </tr> </tbody> </table>		3 aufeinanderfolgende Nüchternplasmaglukosewerte			Dosis-anpassung		mmol/l	mg/dl	E	niedrigster SMPG-Wert	< 4,4	< 80	- 3	MW der SMPG-Werte	4,4–7,2	80–130	0	> 7,2	> 130	+ 3	
3 aufeinanderfolgende Nüchternplasmaglukosewerte			Dosis-anpassung																		
	mmol/l	mg/dl	E																		
niedrigster SMPG-Wert	< 4,4	< 80	- 3																		
MW der SMPG-Werte	4,4–7,2	80–130	0																		
	> 7,2	> 130	+ 3																		
Insulin aspart <ul style="list-style-type: none"> ▪ Startdosis: patientenindividuell, entsprechend der bisherigen, mahlzeitenabhängigen Bolusinsulindosis ▪ Anpassung: entsprechend folgender Tabelle^d: 																					
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Ziel-SMPG (Vor-Mahlzeit oder bedtime-Wert)</th> <th>Dosisanpassung</th> </tr> <tr> <th>mmol/l</th> <th>mg/dl</th> <th>E</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">4,4–7,2</td> <td rowspan="3">80–130</td> <td>≥ 1 SMPG-Wert unter Zielbereich</td> <td>- 1</td> </tr> <tr> <td>kein SMPG-Wert unter Zielbereich; 0–1 SMPG über Zielbereich</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>kein SMPG-Wert unter Zielbereich; ≥ 2 SMPG über Zielbereich</td> <td>+ 1</td> </tr> </tbody> </table>		Ziel-SMPG (Vor-Mahlzeit oder bedtime-Wert)		Dosisanpassung	mmol/l	mg/dl	E	4,4–7,2	80–130	≥ 1 SMPG-Wert unter Zielbereich	- 1	kein SMPG-Wert unter Zielbereich; 0–1 SMPG über Zielbereich	0	kein SMPG-Wert unter Zielbereich; ≥ 2 SMPG über Zielbereich	+ 1						
Ziel-SMPG (Vor-Mahlzeit oder bedtime-Wert)		Dosisanpassung																			
mmol/l	mg/dl	E																			
4,4–7,2	80–130	≥ 1 SMPG-Wert unter Zielbereich	- 1																		
		kein SMPG-Wert unter Zielbereich; 0–1 SMPG über Zielbereich	0																		
		kein SMPG-Wert unter Zielbereich; ≥ 2 SMPG über Zielbereich	+ 1																		

Tabelle 15: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart ± Nichtinsulin-Antidiabetika vs. Insulin glargin + Insulin aspart ± Nichtinsulin-Antidiabetika (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Erforderliche Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 × täglich Basalinsulin (NPH-Insulin, Insulin degludec, Insulin detemir, Insulin glargin 100 E/ml oder Insulin glargin 300 E/ml) und 2 bis 4 × täglich Bolusinsulinanaloge (Insulin aspart, schnellwirksames Insulin aspart, Insulin lispro, schnellwirksames Insulin lispro, Insulin glulisin), für ≥ 90 Tage vor dem Screening <p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit oder ohne die folgenden Antidiabetika/Regime in stabiler täglicher Dosis (Mono- oder Kombinationstherapien): <ul style="list-style-type: none"> ▫ Metformin ▫ Sulfonylharnstoffe ▫ Glinide ▫ DPP-4-Inhibitoren ▫ SGLT2-Inhibitoren ▫ Thiazolidindione ▫ Alpha-Glucosidase-Inhibitoren ▫ orale oder injizierbare GLP-1-RA <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche Medikamente für die Indikationen Diabetes oder Fettleibigkeit, die nicht unter der erlaubten Vorbehandlung aufgeführt sind, innerhalb 90 Tage vor dem Screening <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fortführung der Vorbehandlung mit Nichtinsulin-Antidiabetika bei stabiler Dosierung, sofern keine Sicherheitsbedenken^e <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sulfonylharnstoffe und Glinide 	
	<p>a. Insulin icodec sollte am gleichen Wochentag injiziert werden. Verschiebungen um bis zu 3 Tage waren möglich, wenn mindestens 4 Tage zwischen den Injektionen lagen.</p> <p>b. Der pU filtert für seine ausgewertete Teilpopulation ausschließlich Patientinnen und Patienten heraus, die keine Nichtinsulin-Antidiabetika erhielten.</p> <p>c. Die individuelle Dosis wurde während der Behandlungsphase wöchentlich eintitriert (Umsetzung eines Treat-To-Target-Ansatzes mit festem Zielbereich). Prüfarzte können die Dosierung anpassen, um Sicherheitsrisiken zu vermeiden. Dafür sollten Symptome von Hypo- oder Hyperglykämie, Ansprechen zur vorherigen Dosistitration, andere Glukose-Messungen und weitere Indikatoren für die glykämische Kontrolle berücksichtigt werden. Es gab kein Maximum oder Minimum der Insulindosen.</p> <p>d. Dosisanpassungen durften in der ersten 8 Wochen nur aus Sicherheitsgründen erfolgen. Danach konnten Anpassungen 2-mal wöchentlich in Abstand von 3 bis 4 Tagen erfolgen. Es gab kein Maximum oder Minimum der Insulindosen.</p> <p>e. Antidiabetische Behandlungen konnten nach dem Screening nur aus Sicherheitsgründen begonnen oder in der Dosis verändert werden; solche Änderungen mussten durch die Prüfarztin / den Prüfarzt dokumentiert werden.</p> <p>DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; E: Einheit; GLP-1-RA: Glucagon-like Peptide 1 Rezeptoragonist; MW: Mittelwert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; SGLT2: Natrium-Glukose-Cotransporter-2; SMPG: Self-measured Plasma Glucose</p>	

Tabelle 16: Charakterisierung der Population sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin glargin + Insulin aspart (vom pU vorgelegte Teilpopulation)

Studie Charakteristikum Kategorie	Insulin icodec + Insulin aspart N = 57	Insulin glargin + Insulin aspart N = 52
ONWARDS 4		
Alter [Jahre], MW (SD)	60 (12)	60 (10)
Geschlecht [w / m], %	46 / 54	54 / 46
Abstammung, n (%)		
indigene Völker Amerikas / Alaskas	0 (0)	1 (2)
asiatisch	12 (21)	10 (19)
afrikanisch	3 (5)	1 (2)
kaukasisch	42 (74)	39 (75)
keine Angabe	0 (0)	1 (2)
geographische Region, n (%)		
Asien	9 (16)	9 (17)
Europa	24 (42)	24 (46)
Nord- und Südamerika	24 (42)	19 (37)
Diabetesdauer [Jahre], MW (SD)	18,1 (10,9)	15,0 (7,1)
HbA1c-Wert in % bei Randomisierung, MW (SD)	8,3 (0,9)	8,1 (0,9)
HbA1c-Wert in % bei Randomisierung, n (%)		
≤ 8,5	36 (63)	36 (69)
> 8,5	21 (37)	16 (31)
Nüchternplasmaglukose in mg/dl, Median [Min; Max]	175,7 [70,3; 387,4]	171,2 [57,7; 405,5]
Körpergewicht in kg MW (SD)	84,6 (16,5)	82,2 (16,5)
BMI in kg/m ² , MW (SD)	29,9 (4,9)	29,2 (5,2)
eGFR bei Screening (ml/min/1,73 m ²), MW (SD)	81,4 (22,1)	81,6 (19,3)
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^a	k. A. ^a
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^b	k. A. ^b
a. In der Gesamtpopulation (291 vs. 291 Patientinnen und Patienten) brachen im Interventions- vs. Kontrollarm 17 (5,8 %) vs. 22 (7,6 %) Patientinnen und Patienten die Therapie ab. b. In der Gesamtpopulation (291 vs. 291 Patientinnen und Patienten) brachen im Interventions- vs. Kontrollarm 16 (5,5 %) vs. 18 (6,2 %) Patientinnen und Patienten die Studie ab. BMI: Body-Mass-Index; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Tabelle 17: Angaben zu Insulin-Therapie-Regimen zu Screening – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart ± Nichtinsulin-Antidiabetika vs. Insulin glargin + Insulin aspart ± Nichtinsulin-Antidiabetika (Gesamtpopulation)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Insulin Therapie-Regimen n (%)	
	Insulin icodec + Insulin aspart ± NIAD N = 291	Insulin glargin + Insulin aspart ± NIAD N = 291
ONWARDS 4		
Basal-Bolus-Therapie		
Gesamt	291 (100,0)	291 (100,0)
Basalinsulin, 1-mal täglich + Bolusinsulin, 3-mal täglich	220 (75,6)	217 (74,6)
Basalinsulin, 1-mal täglich + Bolusinsulin, 2-mal täglich	60 (20,6)	56 (19,2)
Basalinsulin, 1-mal täglich + Bolusinsulin, 4-mal täglich	7 (2,4)	5 (1,7)
Basalinsulin, 2-mal täglich + Bolusinsulin, 3-mal täglich	2 (0,7)	6 (2,1)
Basalinsulin, 1-mal täglich + Bolusinsulin, > 4-mal täglich	2 (0,7)	4 (1,4)
Basalinsulin, 1-mal täglich + Bolusinsulin, 1-mal täglich	0 (0)	2 (0,7)
Basalinsulin, 2-mal täglich + Bolusinsulin, 2-mal täglich	0 (0)	1 (0,3)
Basalinsulin		
Basalinsulin, 1-mal täglich		
Insulin degludec	73 (25,1)	67 (23,0)
Insulin detemir	13 (4,5)	15 (5,2)
Insulin glargin, 100 U	144 (49,5)	129 (44,3)
Insulin glargin, 300 U	56 (19,2)	67 (23,0)
Isophan-Insulin	3 (1,0)	6 (2,1)
Basalinsulin, 2-mal täglich		
Insulin detemir	0 (0)	2 (0,7)
Insulin glargin, 100 U	2 (0,7)	3 (1,0)
Isophan-Insulin	0 (0)	2 (0,7)
Bolusinsulin		
Insulin aspart	163 (56,0)	146 (50,2)
Insulin lispro	101 (34,7)	112 (38,5)
Humaninsulin	2 (0,7)	2 (0,7)
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Insulin-Therapie-Regimen zu Screening; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NIAD: Nichtinsulin-Antidiabetika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; U: Einheiten		

Tabelle 18: Angaben zu oralen antidiabetischen Therapien zu Screening (≥ 10 Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart \pm Nichtinsulin-Antidiabetika vs. Insulin glargin + Insulin aspart \pm Nichtinsulin-Antidiabetika (Gesamtpopulation)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit oralen antidiabetischen Therapien n (%)	
	Insulin icodec + Insulin aspart \pm NIAD N = 291	Insulin glargin + Insulin aspart \pm NIAD N = 291
	ONWARDS 4	
1 OAD	124 (42,6)	137 (47,1)
Metformin	98 (33,7)	107 (36,8)
SGLT2-Inhibitoren	17 (5,8)	19 (6,5)
2 OADs	68 (23,4)	68 (23,4)
Metformin + SGLT2-Inhibitoren	38 (13,1)	41 (14,1)
Metformin + DPP-4-Inhibitoren	14 (4,8)	9 (3,1)
3 OADs	25 (8,6)	20 (6,9)
Metformin + DPP-4-Inhibitoren + SGLT2-Inhibitoren	12 (4,1)	9 (3,1)
DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit oralen antidiabetischen Therapien zu Screening; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NIAD: Nichtinsulin-Antidiabetika; OAD: orales Antidiabetikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT2: Natrium-Glukose-Cotransporter-2		

I Anhang D.2 Ergebnisse

Tabelle 19: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin glargin + Insulin aspart (vom pU vorgelegte Teilpopulation) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Insulin icodec + Insulin aspart		Insulin glargin + Insulin aspart		Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin glargin + Insulin aspart RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ONWARDS 4					
Mortalität					
Gesamt mortalität ^b	57	0 (0)	52	1 (1,9)	0,30 [0,01; 7,32]; 0,359
Morbidität					
akutes Koronarsyndrom ^c	57	0 (0)	52	0 (0)	–
zerebrovaskuläre Ereignisse ^d	57	0 (0)	52	0 (0)	–
Herzversagen ^e	57	0 (0)	52	0 (0)	–
Nierenerkrankung im Endstadium	keine geeigneten Daten ^f				
diabetische Retinopathien	keine geeigneten Daten ^g				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	57	33 (57,9)	52	31 (59,6)	
SUEs	57	4 (7,0)	52	4 (7,7)	0,91 [0,24; 3,46]; 0,947
Abbruch wegen UEs	57	1 (1,8)	52	1 (1,9)	0,91 [0,06; 14,22]; 0,999
nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien					
PG < 54 mg/dl ^h	57	1 (1,8)	52	0 (0)	2,74 [0,11; 65,85]; 0,514
PG < 70 mg/dl	keine geeigneten Daten ⁱ				
schwere Hypoglykämien ^j	57	2 (3,5)	52	0 (0)	4,57 [0,22; 93,01]; 0,221
schwerwiegende Hypoglykämien (PT, SUE)	57	1 (1,8)	52	0 (0)	2,74 [0,11; 65,85]; 0,514

Tabelle 19: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin glargin + Insulin aspart (vom pU vorgelegte Teilpopulation) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Insulin icodec + Insulin aspart		Insulin glargin + Insulin aspart		Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin glargin + Insulin aspart RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. nicht adjustierter zweiseitiger p-Wert nach Fishers exaktem Test</p> <p>b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.</p> <p>c. umfasst folgende adjudizierte Ereignisse: alle Arten des akuten Herzinfarkts und instabile Angina Pectoris, welche Hospitalisierung erforderte</p> <p>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)</p> <p>e. Durch den pU in Modul 4 B des Dossiers als Heart failure bzw. Herzinfarkt bezeichnet; aus den Studienunterlagen geht hervor, dass der Endpunktfolgende adjudizierte Ereignisse umfasst: neue Episode oder Verschlechterung bereits vorhandenen Herzversagens, welche zu einer dringenden, außerplanmäßigen Hospitalisierung oder dem Besuch einer Klinik / Praxis / Notaufnahme führte.</p> <p>f. In der Studie erfolgte keine dezidierte Erhebung von Nierenerkrankungen im Endstadium. Der pU legt für die von ihm vorgelegte Teilpopulation auch keine Daten auf Basis von UE-Auswertungen vor, die zur Abbildung des Endpunkts geeignet sind.</p> <p>g. In der Studie erfolgte keine dezidierte Erhebung von diabetischen Retinopathien. Der pU legt für die von ihm vorgelegte Teilpopulation auch keine Daten auf Basis von UE-Auswertungen vor, die zur Abbildung des Endpunkts geeignet sind.</p> <p>h. hohes Verzerrungspotenzial wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>i. In der Studie wurden Hypoglykämien anhand der PG-Schwellenwerte 70 mg/dl und 54 mg/dl erhoben. Auswertungen zu nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien legt der pU in Modul 4 B des Dossiers ausschließlich für den Schwellenwert 54 mg/dl vor.</p> <p>j. definiert über folgende Kriterien: erforderten die Hilfestellung medizinischen Fachpersonals zur Behandlung mit Glukagon oder Glukose i. v.; waren lebensbedrohlich; führten zu einem Krankenhausaufenthalt oder waren durch schwere neuroglykopenische Symptome gekennzeichnet</p> <p>i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PG: Plasmaglukose; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 20: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte: HbA1c, Körpergewicht, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin glargin + Insulin aspart (vom pU vorgelegte Teilpopulation)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Insulin icodec + Insulin aspart			Insulin glargin + Insulin aspart			Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin glargin + Insulin aspart MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 26 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 26 MW (SE) ^b	
ONWARDS 4							
Morbidität							
HbA1c (%) (ergänzend dargestellt)	53	8,34 (0,85)	-1,05 (0,12)	47	8,13 (0,88)	-1,03 (0,13)	-0,02 [-0,36; 0,33] 0,921
Körpergewicht (ergänzend dargestellt)	54	84,58 (16,53)	2,69 (0,54)	47	82,17 (16,46)	2,46 (0,58)	0,24 [-1,32; 1,79] 0,766
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. ANCOVA-Modell, adjustiert für Behandlung, persönliche CGM-Gerätenutzung (ja / nein) und geographische Region als feste Faktoren und dem Baseline-Wert als Kovariate; fehlende Werte mittels Return-to-Baseline Methode imputiert CGM: Continuous Glucose Monitoring; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							

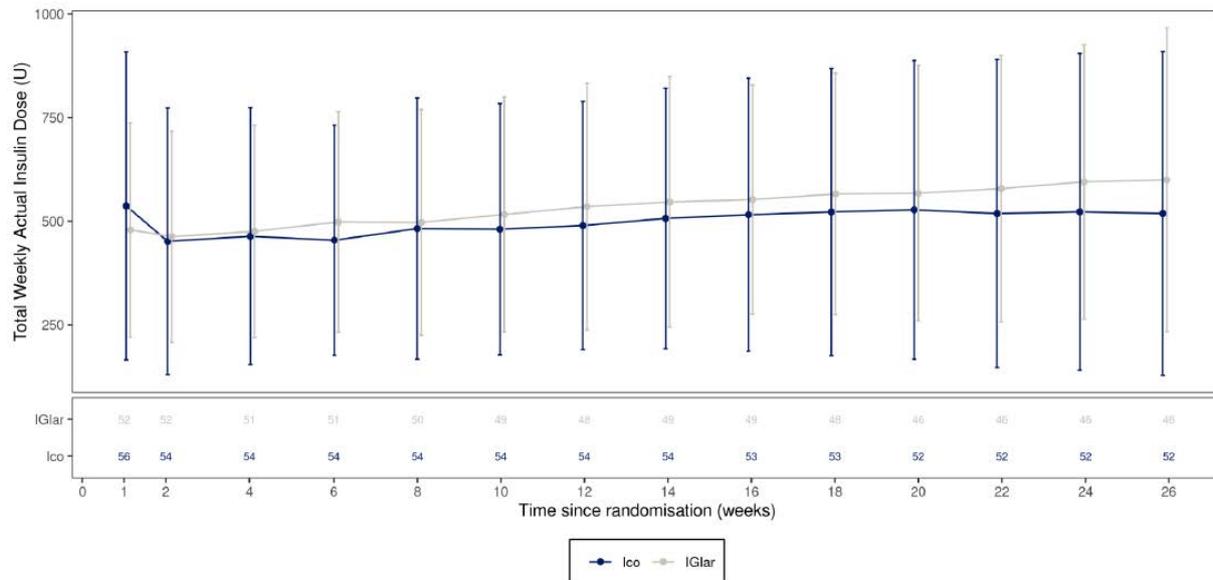


Abbildung 7: Gesamtdosis Insulin (E) je Behandlungswoche – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin glargin + Insulin aspart, Studie ONWARDS 4 (vom pU vorgelegte Teilpopulation)

I Anhang D.3 Häufige Nebenwirkungen

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

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

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

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin glargin + Insulin aspart (vom pU vorgelegte Teilpopulation)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Insulin icodec + Insulin aspart N = 57	Insulin glargin + Insulin aspart N = 52
ONWARDS 4		
Gesamtrate UEs	33 (57,9)	31 (59,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (22,8)	19 (36,5)
COVID-19	6 (10,5)	8 (15,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (19,3)	9 (17,3)
Augenerkrankungen	6 (10,5)	6 (11,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (8,8)	6 (11,5)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin glargin + Insulin aspart (vom pU vorgelegte Teilpopulation)

Studie SOC PT	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Insulin icodec + Insulin aspart N = 57	Insulin glargin + Insulin aspart N = 52
ONWARDS 4		
Gesamtrate SUEs^b	4 (7,0)	4 (7,7)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin glargin + Insulin aspart (vom pU vorgelegte Teilpopulation)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Insulin icodec + Insulin aspart N = 57	Insulin glargin + Insulin aspart N = 52
ONWARDS 4		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	1 (1,8)	1 (1,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,8)	0 (0)
Pneumonie	1 (1,8)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	1 (1,9)
Blutungen im oberen gastrointestinalen Bereich	0 (0)	1 (1,9)
a. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

Angaben aus der Fachinformation

Anforderungen unabhängig von der Diabetesform

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Spezielle Anforderungen für Erwachsene mit T2DM

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

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

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

Spezielle Anforderungen für Erwachsene mit T1DM

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

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

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

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

Anforderungen aus dem EPAR

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

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

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und B, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.8
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.8
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.9
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A und B, Abschnitt 3.3)	II.10
II 2.1 Behandlungsdauer	II.11
II 2.2 Verbrauch.....	II.11
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.12
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.13
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.14
II 2.7 Versorgungsanteile	II.21
II 3 Literatur.....	II.22

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Angabe des pU zur Patientenzahl.....	II.7
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.9
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.14

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CT	Conventional Therapy (konventionelle Insulintherapie)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICT	Intensified Conventional Therapy (intensivierte Insulintherapie)
IE	Internationale Einheiten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach ist Insulin icodec angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit T2DM.

Die Zielpopulation unterteilt sich nach den Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) weiter in 4 Fragestellungen.

- Fragestellung 1: Insulin-naive Erwachsene 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
- Fragestellung 2: Insulin-naive Erwachsene 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
- Fragestellung 3: Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben
- Fragestellung 4: Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU bestehe aufgrund einer häufig verspäteten Initiierung der Insulintherapie therapeutischer Bedarf an einem einfach anwendbaren Insulin für erwachsene Patientinnen und Patienten mit T2DM. Durch die 1-mal wöchentliche Injektion reduziere Insulin icodec die Behandlungslast und fördere die Therapieadhärenz.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) auf das Addendum des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Verfahren von Ertugliflozin im gleichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2022 [2], welches u. a. auf dem Arbeitspapier des IQWiG zur Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation T2DM mittels GKV-Routinedaten basiert [3]. Auf Basis dessen gibt der pU für die Teilpopulationen 1 und 2 zusammen eine Anzahl von 375 505 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und für die Teilpopulationen 3 und 4 zusammen eine Anzahl von 662 439 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an (siehe Tabelle 1).

Zum Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung

Basierend auf der Auswertung von GKV-Routinedaten aus dem Dossier zu Semaglutid gibt der pU an, dass bei 48 % der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit T2DM eine kardiovaskuläre Erkrankung vorliegt [4], unabhängig davon, ob die Patientinnen und Patienten Insulin-naiv oder -erfahren sind. Im Umkehrschluss gibt er den Anteil der Erwachsenen mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung mit 52 % an. Dementsprechend ergeben sich für die Fragestellungen 1, 2, 3 und 4 jeweils 185 903, 171 602, 344 468 und 317 971 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Tabelle 1: Angabe des pU zur Patientenzahl

Bezeichnung der Fragestellung	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	
1	<u>Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> , die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus <u>mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine <u>Indikation für eine Insulintherapie</u> besteht	Summe:	185 903
		357 505	
2	<u>Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> , die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus <u>mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine <u>Indikation für eine Insulintherapie</u> besteht		171 602
3	<u>Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> und die mit ihrem bisherigen <u>Insulinregime</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Summe:	344 468
		662 439	
4	<u>Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> und die mit ihrem bisherigen <u>Insulinregime</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben		317 971
a. Angaben des pU			
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2			

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU, bei der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation das Addendum zum Auftrag zu Ertugliflozin aus dem Jahr 2022 [2] sowie das Arbeitspapier des IQWiG [3] zugrunde zu legen, ist vor dem Hintergrund des deckungsgleichen Anwendungsgebietes nachvollziehbar. Dort [2] wurde auf Limitationen wie eine eingeschränkte Aktualität der zugrundeliegenden Daten hingewiesen. Diese Limitationen bestehen im vorliegenden Verfahren ebenfalls.

Zum Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung

Im Addendum zum Auftrag zu Ertugliflozin aus dem Jahr 2022 [2] wird für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit T2DM und einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung eine Spanne von 31,8 % bis 48 % abgeleitet. Entsprechend ist davon auszugehen, dass die Angabe des pU von 48 % eine Obergrenze sowie der im Umkehrschluss berechnete Anteilswert von 52 % für Patientinnen und Patienten mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung eine Untergrenze darstellt.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU beschreibt, dass die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur zukünftigen Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz des T2DM für Deutschland heterogen ist und sich sowohl abnehmende, stagnierende als auch zunehmende Angaben entnehmen lassen. Er gibt an, dass sich zunehmende Anzahlen der allgemeinen Inzidenz von Diabetes mellitus auf eine frühere Diagnose und den Rückgang undiagnostizierter Fälle zurückführen lassen und hält aus diesem Grund eine Zunahme der allgemeinen Prävalenz für wahrscheinlich, jedoch das Ausmaß der Zunahme innerhalb der nächsten 5 Jahre für nicht quantifizierbar.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a		Kommentar
Insulin icodec	<u>Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> , die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus <u>mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine <u>Indikation für eine Insulintherapie</u> besteht (Fragestellung 1)	Summe: 357 505	185 903	Für die Summen legt der pU das Addendum zum Auftrag zu Ertugliflozin aus dem Jahr 2022 [2] zugrunde. Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar. Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung stellen eine Obergrenze dar.
	<u>Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> , die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus <u>mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine <u>Indikation für eine Insulintherapie</u> besteht (Fragestellung 2)		171 602	
	<u>Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> und die mit ihrem bisherigen <u>Insulinregime</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (Fragestellung 3)	Summe: 662 439	344 468	
	<u>Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> und die mit ihrem bisherigen <u>Insulinregime</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (Fragestellung 4)		317 971	
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2				

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

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

Der G-BA legt die zweckmäßige Vergleichstherapie für die entsprechenden Teilpopulationen wie folgt fest:

a1) Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzucker-senkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht:

- Humaninsulin + Metformin

a2) Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzucker-senkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht:

- Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin oder
- Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin oder
- Humaninsulin + Metformin + Liraglutid

b1) Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben:

- Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Insulintherapie (CT) ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))

b2) Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben:

- Eskalation der Insulintherapie (CT bzw. ICT, jeweils in Kombination mit Metformin und Empagliflozin oder Dapagliflozin oder Liraglutid)

Für die Teilpopulationen a1) und a2) gibt der pU die Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie an, während er für die Teilpopulationen b1) und b2) hingegen teilweise abweichende Kosten für folgende Regime angibt:

b1) Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben:

- ICT oder
- ICT + Metformin oder
- ICT + Dulaglutid

b2) Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben:

- ICT + Metformin + Empagliflozin oder
- ICT + Metformin + Dapagliflozin oder
- ICT + Metformin + Liraglutid

Dabei vernachlässigt der pU für Teilpopulation b1) die Kosten für eine CT ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. für Teilpopulation b2) die Kosten für eine CT jeweils in Kombination mit Metformin und Empagliflozin oder Dapagliflozin oder Liraglutid. Nicht bewertet werden für die Teilpopulation b1) die Kostenangaben des pU zu den Regimen ICT + Metformin und ICT + Dulaglutid, da sie keinen Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellen.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Insulin icodec und zu den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,5-9].

Für Basalinsulin geht der pU von einer 2-mal täglichen Verabreichung aus. Der Fachinformation [7] lässt sich die Anzahl der täglichen Verabreichung nicht explizit entnehmen.

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

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Insulin icodec und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,5-9].

Der Verbrauch der Insulinpräparate richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht von 77,7 kg gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [10] zugrunde.

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

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die Angaben des pU zu den Kosten von Empagliflozin, Dapagliflozin und Liraglutid geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2024 wieder. Die vom pU dargestellten Kosten für Humaninsulin (Basal- und Bolusinsulin) und Metformin sind überschätzt, da er keinen Herstellerrabatt veranschlagt, der auf Basis des Festbetrags berechnet wurde.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für die Behandlung mit Insulin icodec setzt der pU Kosten für 3-mal wöchentlich Blutzuckerteststreifen und Lanzetten an. Der Fachinformation [1] lässt sich die Anzahl der wöchentlichen Blutzuckermessungen nicht explizit entnehmen.

Für die Behandlung mit Liraglutid setzt der pU Kosten für die 1-mal tägliche Anwendung von Einmalnadeln an.

Für die Behandlung mit Basalinsulin in Kombination mit Bolusinsulin sowie der ICT (Basalinsulin + Bolusinsulin) setzt der pU jeweils Kosten für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln an. Der pU legt für Basalinsulin bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten einen Verbrauch von Blutzuckerteststreifen und Lanzetten von 1- bis 3-mal täglich und einen Verbrauch von Einmalnadeln zur Insulinapplikation von 2-mal täglich zugrunde. Der pU legt für Bolusinsulin einen Verbrauch von Blutzuckerteststreifen und Lanzetten sowie Einmalnadeln zur Insulinapplikation von 3-mal täglich zugrunde. Für die ICT setzt der pU entsprechend einen summierten Verbrauch von Blutzuckerteststreifen und Lanzetten von insgesamt 4- bis 6-mal täglich sowie für die Einmalnadeln zur Insulinapplikation einen Verbrauch von insgesamt 5-mal täglich an.

Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation bei der Anwendung von Humaninsulin jeweils Kosten für ein Blutzuckermessgerät sowie eine Stechhilfe veranschlagt werden.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Für die Teilpopulationen a1) und a2) ermittelt der pU für Insulin icodec Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 885,86 € bis 1712,33 €. Sie bestehen aus den jeweiligen Arzneimittelkosten sowie jeweiligen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten für Insulin icodec sind plausibel.

Für die Teilpopulationen b1) und b2) ermittelt der pU für Insulin icodec Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 402,54 € bis 1051,15 €. Sie bestehen aus den jeweiligen Arzneimittelkosten sowie jeweiligen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten für Insulin icodec sind für die obere Grenze plausibel und für die untere Grenze in ihrer Größenordnung plausibel. Dies ist darauf zurückzuführen, dass der pU für die Berechnung der unteren Grenze eine Packung mit 2100 Internationalen Einheiten (IE) zugrunde legt, während die Packung mit 4200 IE, bezogen auf den Preis pro IE, wirtschaftlicher ist.

Die Arzneimittelkosten für Humaninsulin (Basal- und Bolusinsulin) sind überschätzt, da der pU keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags veranschlagt. Die Arzneimittelkosten für Metformin sind trotz des fehlenden Herstellerrabatts in der Größenordnung plausibel.

Die Arzneimittelkosten für Empagliflozin, Dapagliflozin und Liraglutid sind plausibel.

Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich grundsätzlich aus den Fachinformationen.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Insulin icodec	Insulin-naive Erwachsene mit T2DM, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus <u>mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine <u>Indikation für eine Insulintherapie</u> besteht	826,47– 1652,94	59,39	0	885,86– 1712,33	Die Arzneimittelkosten für Insulin icodec sind plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich grundsätzlich aus den Fachinformationen.
+ Kombinationspartner ^b		+ Kosten für Kombinationspartner				
Insulin icodec	Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM, die mit ihrem bisherigen <u>Insulinregime</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	343,15– 991,76	59,39	0	402,54– 1051,15	Die Arzneimittelkosten für Insulin icodec sind für die obere Grenze plausibel und für die untere Grenze in der Größenordnung plausibel. Dies liegt daran, dass der pU für die Berechnung der unteren Grenze eine Packung mit 2100 IE zugrunde legt, während die Packung mit 4200 IE wirtschaftlicher ist, bezogen auf den Preis pro IE. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich grundsätzlich aus den Fachinformationen.
+ Kombinationspartner ^c		+ Kosten für Kombinationspartner				

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Fragestellung 1: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung						
Humaninsulin (Basalinsulin)	Insulin-naive Erwachsene mit T2DM <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> , die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus <u>mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine <u>Indikation für eine Insulintherapie</u> besteht	415,86–831,72	233,61–511,01	0	649,47–1342,73	Die Arzneimittelkosten für Humaninsulin (Basalinsulin) sind überschätzt, da der pU keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags veranschlagt. Die Arzneimittelkosten für Metformin sind trotz des fehlenden Herstellerrabatts in der Größenordnung plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich grundsätzlich aus den Fachinformationen.
+ Metformin		34,70–104,09	0	0	34,70–104,09	
Summe:					684,17–1446,82	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Fragestellung 2: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung						
Humaninsulin (Basalinsulin)	<u>Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> , die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus <u>mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine <u>Indikation für eine Insulintherapie</u> besteht	415,86–831,72	233,61–511,01	0	649,47–1342,73	Die Arzneimittelkosten für Humaninsulin (Basalinsulin) sind überschätzt, da der pU keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags veranschlagt. Die Arzneimittelkosten für Metformin sind trotz des fehlenden Herstellerrabatts in der Größenordnung plausibel. Die Arzneimittelkosten für Empagliflozin sind plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich grundsätzlich aus den Fachinformationen.
+ Metformin		34,70–104,09	0	0	34,70–104,09	
+ Empagliflozin		659,30–837,64	0	0	659,30–837,64	
Summe:					1343,47–2284,46	
Humaninsulin (Basalinsulin)	<u>Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> , die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus <u>mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine <u>Indikation für eine Insulintherapie</u> besteht	415,86–831,72	233,61–511,01	0	649,47–1342,73	Die Arzneimittelkosten für Humaninsulin (Basalinsulin) sind überschätzt, da der pU keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags veranschlagt. Die Arzneimittelkosten für Metformin sind trotz des fehlenden Herstellerrabatts in der Größenordnung plausibel. Die Arzneimittelkosten für Dapagliflozin sind plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich grundsätzlich aus den Fachinformationen.
+ Metformin		34,70–104,09	0	0	34,70–104,09	
+ Dapagliflozin		877,68	0	0	877,68	
Summe:					1561,85–2324,50	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Humaninsulin (Basalinsulin)	Insulin-naive Erwachsene 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	415,86–831,72	233,61–511,01	0	649,47–1342,73	Die Arzneimittelkosten für Humaninsulin (Basalinsulin) sind überschätzt, da der pU keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags veranschlagt. Die Arzneimittelkosten für Metformin sind trotz des fehlenden Herstellerrabatts in der Größenordnung plausibel. Die Arzneimittelkosten für Liraglutid sind plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich grundsätzlich aus den Fachinformationen.
+ Metformin		34,70–104,09	0	0	34,70–104,09	
+ Liraglutid		1603,74–2405,61	47,45	0	1651,19–2453,06	
Summe:					2335,36–3899,88	
Fragestellung 3: Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne kardiovaskuläre Erkrankung						
CT ggf. + Metformin	Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Zur CT ggf. + Metformin oder Dulaglutid macht der pU keine Angaben.
CT ggf. + Dulaglutid		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
ICT (Basalinsulin + Bolusinsulin)		415,86–831,72	792,07–1 069,47	0	1207,93–1901,19	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Fragestellung 4: Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit kardiovaskulärer Erkrankung						
CT + Metformin + Empagliflozin	<u>Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> , die mit ihrem bisherigen <u>Insulinregime</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Zur CT in Kombination mit Metformin und Empagliflozin oder Dapagliflozin oder Liraglutid macht der pU keine Angaben.
CT + Metformin + Dapagliflozin		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
CT + Metformin + Liraglutid		k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
ICT (Basalinsulin + Bolusinsulin)	<u>Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> , die mit ihrem bisherigen <u>Insulinregime</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	415,86–831,72	792,07–1069,47	0	1207,93–1901,19	Die Arzneimittelkosten für Humaninsulin (Basal- und Bolusinsulin) sind überschätzt, da der pU keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags veranschlagt. Die Arzneimittelkosten für Metformin sind trotz des fehlenden Herstellerrabatts in der Größenordnung plausibel. Die Arzneimittelkosten für Empagliflozin sind plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich grundsätzlich aus den Fachinformationen.
+ Metformin		34,70–104,09	0	0	34,70–104,09	
+ Empagliflozin		659,30–837,64	0	0	659,30–837,64	
Summe:					1901,93–2842,92	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
ICT (Basalinsulin + Bolusinsulin)	Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> , die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	415,86–831,72	792,07–1069,47	0	1207,93–1901,19	Die Arzneimittelkosten für Humaninsulin (Basal- und Bolusinsulin) sind überschätzt, da der pU keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags veranschlagt. Die Arzneimittelkosten für Metformin sind trotz des fehlenden Herstellerrabatts in der Größenordnung plausibel. Die Arzneimittelkosten für Dapagliflozin sind plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich grundsätzlich aus den Fachinformationen.
+ Metformin		34,70–104,09	0	0	34,70–104,09	
+ Dapagliflozin		877,68	0	0	877,68	
Summe:					2120,31–2882,96	
ICT (Basalinsulin + Bolusinsulin)	Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> , die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	415,86–831,72	792,07–1069,47	0	1207,93–1901,19	Die Arzneimittelkosten für Humaninsulin (Basal- und Bolusinsulin) sind überschätzt, da der pU keinen Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags veranschlagt. Die Arzneimittelkosten für Metformin sind trotz des fehlenden Herstellerrabatts in der Größenordnung plausibel. Die Arzneimittelkosten für Liraglutid sind plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich grundsätzlich aus den Fachinformationen.
+ Metformin		34,70–104,09	0	0	34,70–104,09	
+ Liraglutid		1603,74–2405,61	47,45	0	1651,19–2453,06	
Summe:					2893,82–4458,34	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU b. Für Fragestellungen 1 und 2 stellt der pU Kosten für jeweils Metformin und Metformin + Empagliflozin im Rahmen des Kombinationspartners dar. c. Für Fragestellungen 3 und 4 stellt der pU Kosten für jeweils Bolusinsulin und Bolusinsulin + Metformin + Empagliflozin im Rahmen des Kombinationspartners dar. CT: konventionelle Therapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICT: Intensivierte Insulintherapie; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass Insulin icodec für viele Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation das vorzugsweise einzusetzende Basalinsulin darstellt, macht aber keine spezifischen quantitativen Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen des Wirkstoffs. Zudem liefert er Angaben zu Kontraindikationen, Therapieabbrüchen sowie Patientenpräferenzen und geht davon aus, dass die Behandlung überwiegend ambulant erfolgt.

II 3 Literatur

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

1. Novo Nordisk. Awiqli 700 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen. 2024.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ertugliflozin (Diabetes mellitus Typ 2) – Addendum zum Auftrag A21-158 [online]. 2022 [Zugriff: 04.11.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/g22-12_ertugliflozin_addendum-zum-auftrag-a21-158_v1-0.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 mittels GKV-Routinedaten; Arbeitspapier [online]. 2019 [Zugriff: 05.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/ga16-03_routinedaten-bei-diabetes-mellitus-typ-2_arbeitspapier_v1-1.pdf.
4. Novo Nordisk Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Semaglutid (Rybelsus/Ozempic); Modul 3 E; Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulärem Risiko [online]. 2020 [Zugriff: 05.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4106/2020-10-26_Modul3E_Semaglutid.pdf.
5. AstraZeneca. Forxiga 5 mg Filmtabletten, Forxiga 10 mg Filmtabletten. 2012.
6. Boehringer Ingelheim International. Jardiance Filmtabletten. 2014.
7. Lilly Deutschland. Huminsulin. 2015.
8. Novo Nordisk. Victoza 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. 2009.
9. Stadapharm. Metformin STADA 1000 mg; Fachinformation; Stand 04/2023 [online]. [Zugriff: 03.06.2024]. URL: https://www.stada.de/media/w4lmdekz/metformin-stada-1000-mg_202304_vero-ff20230822.pdf.
10. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.