

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der AkdÄ zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder neu zugelassenen Indikationen bei **Markteinführung** und zu Arzneimitteln nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den G-BA (§ 35a Absatz 1 SGB V). Ziel ist es, Ärztinnen und Ärzten zeitnah unabhängige und transparente Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen. Weitere Informationen dazu: <https://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/na>.

## Insulin icodec (Awiqli®) ▼<sup>1</sup> – Markteinführung

### Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Insulin icodec ist seit Mai 2024 zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen.

Wie alle Insulinanaloga senkt Insulin icodec den Blutzuckerspiegel, indem es die periphere Glukoseaufnahme verstärkt und die Glukoseproduktion in der Leber hemmt. Insulin icodec unterscheidet sich von anderen Basalinsulinen durch seine lange Halbwertszeit von 196 Stunden. Aufgrund der starken Affinität zu Albumin bildet sich nach subkutaner Injektion ein Depot an Albumin-gebundenem Insulin im Blutplasma, aus dem die Insulinmoleküle nur sehr langsam freigesetzt werden. Zudem verlangsamt eine im Vergleich zum Humaninsulin veränderte Aminosäuresequenz den enzymatischen Abbau von Insulin icodec. Aufgrund der langen Halbwertszeit wird Insulin icodec einmal pro Woche subkutan als Basalinsulin injiziert. Bei Beginn der Therapie bzw. bei Dosisänderungen ist mit einem verzögerten Wirkeintritt zu rechnen.

### Markteinführung

Insulin icodec ist seit 01.09.2024 auf dem deutschen Markt verfügbar.

### Bewertung

Insulin icodec (Awiqli®) wird aufgrund seiner sehr langen Halbwertszeit nur einmal wöchentlich injiziert. In den Zulassungsstudien senkte es den HbA<sub>1c</sub>-Wert ähnlich stark wie die Basalinsuline Insulin glargin und Insulin degludec. Es gibt Hinweise, dass unter Insulin icodec eine stärkere Gewichtszunahme auftritt als unter anderen Basalinsulinen.

Bei einer *Basalinsulin-unterstützten Therapie* (ohne Bolusinsulin) waren Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl) insgesamt selten, aber gehäuft unter Insulin icodec. In der einzigen verblindeten Zulassungsstudie bestand unter Insulin icodec ein signifikant um den Faktor 3 erhöhtes Risiko für Hypoglykämien im Vergleich zu Insulin degludec. Aufgrund dieser Studienergebnisse ist unter Insulin icodec durchschnittlich mit einer Hypoglykämie innerhalb von drei Jahren zu rechnen, unter Insulin degludec durchschnittlich mit einer Hypoglykämie innerhalb von zehn Jahren. Schwere Hypoglykämien, die Fremdhilfe erforderten, waren bei einer Basalinsulin-unterstützten Therapie sehr selten. Die geringe absolute Risikoerhöhung für Hypoglykämien ist aus Sicht der AkdÄ individuell abzuwägen gegen die reduzierte „Spritzenlast“ unter Insulin icodec und die hierdurch gegebenenfalls verbesserte Adhärenz.

Bei *Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) mit Basis-Bolus-Therapie* zeigte sich in der Zulassungsstudie kein erhöhtes Hypoglykämierisiko unter Insulin icodec. Bei einer Basis-

<sup>1</sup> Dieses Arzneimittel unterliegt einer [zusätzlichen Überwachung](#). Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Bolus-Therapie wird die „Spritzenlast“ durch Insulin icodec allerdings nur geringfügig reduziert. Eine Basis-Bolus-Therapie mit Insulin icodec kann aus Sicht der AkdÄ bei DMT2 eine Option darstellen, wenn im Einzelfall die Vermeidung von Injektionen einen besonders hohen Stellenwert hat. Die Studienergebnisse legen nahe, dass bei einer Umstellung auf Insulin icodec die Menge des Bolusinsulins angepasst werden muss.

In der Zulassungsstudie zu *Diabetes mellitus Typ 1 (DMT1)* bestand unter der Basis-Bolus-Therapie mit Insulin icodec ein nahezu doppelt so hohes Risiko für Hypoglykämien wie unter Insulin degludec. Da die Hypoglykämierate bei DMT1 insgesamt hoch war, zeigte sich eine klinisch relevante absolute Risikoerhöhung: Innerhalb eines Jahres traten durchschnittlich zehn zusätzliche Hypoglykämien unter Insulin icodec auf. Auch schwere Hypoglykämien, die Fremdhilfe erforderten, waren unter Insulin icodec häufiger als unter Insulin degludec (47 vs. 17). Nach Einschätzung der AkdÄ überwiegt bei DMT1 das Hypoglykämierisiko unter Insulin icodec deutlich die geringfügige Reduktion der Insulin-Injektionen. Aus Sicht der AkdÄ stellt Insulin icodec deshalb bei DMT1 keine geeignete Behandlungsoption dar.

## Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Insulin icodec wurde im **ONWARDS**-Studienprogramm in sechs randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) bei weiblichen und männlichen Patienten mit Diabetes mellitus untersucht. An den Studien nahmen überwiegend Patienten mit DMT2 teil. Nur die Studie ONWARDS 6 (1) schloss Patienten mit DMT1 ein. Die ONWARDS-Studien untersuchten sowohl die Neueinstellung auf ein Basalinsulin bei insulinnaiven Patienten (ONWARDS 1 (2), 3 (3) und 5 (4)) als auch den Wechsel auf Insulin icodec bei zuvor mit einem anderen Basalinsulin (ONWARDS 2 (5)) bzw. mit Basal-Bolus-Insulin (ONWARDS 4 (6), 6) vorbehandelten Patienten. Mit Ausnahme der Studie ONWARDS 3 waren alle Studien unverblindet. Ihre Dauer lag zwischen 26 Wochen (ONWARDS 2, 3, 4, 6) und 52 Wochen (ONWARDS 1, 5). Bezüglich der Sicherheitsendpunkte erfolgte in der Studie ONWARDS 1 eine Verlängerungsphase bis Woche 78, in der Studie ONWARDS 6 bis Woche 52.

Als Vergleichsinsulin wurden Insulin glargin (ONWARDS 1, 4, 5) oder Insulin degludec (ONWARDS 2, 3, 5, 6) eingesetzt. Sulfonylharnstoffe mussten zu Studienbeginn entweder abgesetzt (ONWARDS 1, 2, 4) oder ihre Dosis um 50 % reduziert werden (ONWARDS 3, 5). Alle weiteren Antidiabetika konnten fortgeführt werden. Bei insulinnaiven Patienten betrug die Startdosis von Insulin icodec 70 E/Woche. Waren die Patienten mit Insulin vorbehandelt, wurde Insulin icodec entsprechend des zuvor verwendeten Basalinsulins dosiert, wobei einmalig bei der ersten Injektion eine zusätzliche Dosis von 50 % der Wochendosis gegeben wurde. War ein Studienteilnehmer beispielsweise mit Insulin glargin 20 E/Tag vorbehandelt, wurde er auf Insulin icodec 140 E/Woche umgestellt und erhielt einmalig eine zusätzliche Dosis von 70 E. Im Studienverlauf erfolgte die Titration entsprechend einem festgelegten Schema mit einem Nüchtern-Blutzuckerziel von 80–130 mg/dl. Einen Sonderfall stellt die Studie ONWARDS 5 dar: Hier wurde Insulin icodec mit Hilfe einer Dosierungs-App titriert, während die Vergleichstherapie ohne App nach lokalem Behandlungsstandard angepasst wurde. Tabelle 1 gibt einen Überblick über das Studiendesign von ONWARDS 1–6.

## Literatur

- Russell-Jones D, Babazono T, Cailleateau R, Engberg S, Irace C, Kjaersgaard MIS et al. Once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec as part of a basal-bolus regimen in individuals with type 1 diabetes (ONWARDS 6): a phase 3a, randomised, open-label, treat-to-target trial. *Lancet* 2023; 402(10413):1636–47. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02179-7.
- Rosenstock J, Bain SC, Gowda A, Jódar E, Liang B, Lingvay I et al. Weekly Icodec versus Daily Glargine U100 in Type 2 Diabetes without Previous Insulin. *N Engl J Med* 2023; 389(4):297–308. doi: 10.1056/NEJMoa2303208.
- Lingvay I, Asong M, Desouza C, Gourdy P, Kar S, Vianna A 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): 228–37. doi: 10.1001/jama.2023.11313.
- Bajaj HS, Aberle J, Davies M, Donatsky AM, Frederiksen M, Yavuz DG 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):1476–85. doi: 10.7326/M23-1288.
- Philis-Tsimikas A, Asong M, Franek E, Jia T, Rosenstock J, Stachlewska K 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):414–25. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00093-1.
- Mathieu C, Ásbjörnsdóttir B, Bajaj HS, Lane W, Matos ALSA, Murthy S 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):1929–40. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00520-2.

Tabelle 1: Design der Studien ONWARDS 1–6

	ONWARDS 1 (2)	ONWARDS 2 (5)	ONWARDS 3 (3)	ONWARDS 4 (6)	ONWARDS 5 (4)	ONWARDS 6 (1)
Verblindung	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Dauer (mit Verlängerungsphase)	52 Wochen (78 Wochen)	26 Wochen	26 Wochen	26 Wochen	52 Wochen	26 Wochen (52 Wochen)
Intervention	Insulin icodec	Insulin icodec	Insulin icodec	Insulin icodec + Bolusinsulin Aspart	Insulin icodec mit Dosierungs-App	Insulin icodec + Bolusinsulin Aspart
Vergleichstherapie	Insulin glargin	Insulin degludec	Insulin degludec	Insulin glargin + Bolusinsulin Aspart	Insulin degludec/ glargin ohne Dosierungs-App	Insulin degludec + Bolusinsulin Aspart
Teilnehmerzahl	984	526	588	582	1085	582
Diabetes mellitus Typ	Typ 2	Typ 2	Typ 2	Typ 2	Typ 2	Typ 1
Vorbehandlung mit Insulin	keine	Basalinsulin	keine	Basal-Bolus-Insulin	keine	Basal-Bolus-Insulin

Die Studienteilnehmer mit T2DM waren im Mittel 60 Jahre alt, bei Vorliegen eines T1DM 42 Jahre alt. Frauen wurden etwas seltener eingeschlossen als Männer (Anteil weiblicher Patientinnen im ONWARDS-Studienprogramm 37–48 %). Der HbA<sub>1c</sub> lag zu Studienbeginn bei Teilnehmern mit T2DM zwischen 8,1 % (ONWARDS 2) und 9,0 % (ONWARDS 5), bei Teilnehmern mit T1DM bei 7,6 % (ONWARDS 6).

Alle ONWARDS-Studien untersuchten primär die Nichtunterlegenheit von Insulin icodec bezüglich der **HbA<sub>1c</sub>-Senkung**. Im Rahmen einer Basis-Bolus-Therapie (ONWARDS 4, 6) senkte Insulin icodec den HbA<sub>1c</sub>-Wert nahezu gleich stark wie Insulin degludec bzw. Insulin glargin. Bei einer Basalinsulin-unterstützten Therapie ohne Bolusinsulin (ONWARDS 1, 2, 3) sank der HbA<sub>1c</sub>-Wert durchschnittlich um 0,2 Prozentpunkte stärker als unter dem Vergleichsinsulin. Der stärkste Behandlungsunterschied von 0,4 Prozentpunkten bestand in der Studie ONWARDS 5, in der Insulin icodec mit Hilfe einer App titriert wurde (siehe Tabelle 2). Da in der Kontrollgruppe keine App eingesetzt wurde, ist unklar, welchen Anteil Insulin icodec an der HbA<sub>1c</sub>-Senkung hatte und welchen Einfluss der Einsatz der App ausübte. Insgesamt besteht nach Einschätzung der AkdÄ kein klinisch relevanter Unterschied in der HbA<sub>1c</sub>-Senkung zwischen Insulin icodec und Insulin glargin bzw. Insulin degludec.

In allen ONWARDS-Studien war die **Gewichtszunahme** unter Insulin icodec numerisch größer als unter Insulin glargin bzw. Insulin degludec. Die durchschnittliche Gewichtszunahme unter Insulin icodec lag dabei zwischen 0,3 kg und 1,7 kg über der Vergleichsgruppe. Die stärkere Gewichtszunahme unter Insulin icodec ist möglicherweise erklärbar durch die durchschnittlich höhere Dosierung von Insulin icodec.

### Sicherheit in den Zulassungsstudien

Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl) traten bei *Basalinsulin-unterstützter Therapie* ohne Bolusinsulin (ONWARDS 1, 2, 3, 5) insgesamt selten (< 1 Ereignis/PYE [patient-years of exposure]), aber gehäuft unter Insulin icodec auf. Der Behandlungsunterschied war auf Ebene der Einzelstudien bis Woche 26 bzw. 52 nur in der Studie ONWARDS 3 sig-

Tabelle 2: Beeinflussung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes in den Studien ONWARDS 1–6

	ONWARDS 1 (2)		ONWARDS 2 (5)		ONWARDS 3 (3)		ONWARDS 4 (6)		ONWARDS 5 (4)		ONWARDS 6 (1)	
	I	K	I	K	I	K	I	K	I	K	I	K
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>												
Baseline	8,5	8,4	8,2	8,1	8,6	8,5	8,3	8,3	9,0	8,9	7,6	7,6
Studienende*	6,9	7,1	7,2	7,4	7,0	7,2	7,1	7,1	7,2	7,6	7,2	7,1
absolute Veränderung	-1,6	-1,4	-0,9	-0,7	-1,6	-1,4	-1,2	-1,2	-1,7	-1,3	-0,5	-0,5
Behandlungsunterschied (95 % CI)	-0,2 (-0,4; 0,0)		-0,2 (-0,4; -0,1)		-0,2 (-0,3; -0,1)		0,0 (-0,1; -0,1)		-0,4 (-0,7; -0,1)		-0,1 (-0,1; 0,2)	
p-Wert für Nichtunterlegenheit	p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,007	
p-Wert für Überlegenheit	p = 0,02		p = 0,003		p = 0,002		–		p = 0,009		–	

\*Berücksichtigung der randomisierten Behandlungsphase ohne Verlängerung;  
CI: Konfidenzintervall; I: Interventionsgruppe; K: Kontrollgruppe.

nifikant (siehe Tabelle 3). Zudem traten Hypoglykämien signifikant gehäuft in der Studie ONWARDS 1 auf, wenn die Verlängerungsphase der Studie bis Woche 83 berücksichtigt wurde (hypoglykämische Ereignisse/PYE 0,30 vs. 0,15; ERR [estimated rate ratio] 1,71; 95 % Konfidenzintervall 1,06–2,76).

Das um den Faktor 3 erhöhte Risiko für Hypoglykämien in der Studie ONWARDS 3 erscheint besonders relevant, weil dies die einzige verblindete Studie im ONWARDS-Studienprogramm war. Die Validität der übrigen Studienergebnisse ist – wie die Studienautoren selbst schreiben (6) – durch die fehlende Verblindung eingeschränkt, denn das Open-label-Design könnte sowohl die Kontrolle des Blutzuckerspiegels als auch die Berichterstattung beeinflusst haben.

Bei *Patienten mit T2DM und Basis-Bolus-Therapie* (ONWARDS 4) waren Hypoglykämien häufiger (6 Ereignisse/PYE) als in den übrigen Studien zu T2DM, es bestand jedoch kein Unterschied zwischen Insulin icodec und Insulin glargin. Eine posthoc durchgeführte Analyse zeigte, dass Patienten im Insulin-icodec-Arm im Studienverlauf eine geringere Dosis des Bolusinsulins wählten als im Kontrollarm (11 E vs. 14 E). Schwere Hypoglykämien, die die Hilfe Dritter erforderten, waren in allen ONWARDS-Studien bei Patienten mit T2DM sehr selten, sodass sich hierzu keine validen Schlussfolgerungen ableiten lassen (siehe Tabelle 3).

Bei *Patienten mit T1DM* (ONWARDS 6) waren Hypoglykämien insgesamt deutlich häufiger als in den Studien zu T2DM. Wie in der Studie ONWARDS 4 injizierten auch hier die Studienteilnehmer unter Insulin icodec geringere Dosen des Bolusinsulins (132 E/Woche vs. 161 E/Woche). Trotz dieser Anpassung des Bolusinsulins traten in ONWARDS 6 unter Insulin icodec fast doppelt so häufig Hypoglykämien auf wie unter Insulin degludec. Die Risikoerhöhung unter Insulin icodec war statistisch signifikant und erscheint aufgrund der absoluten Häufigkeit (20 Hypoglykämien/PYE) klinisch hoch relevant. Auch schwere Hypoglykämien waren bei Patienten mit T1DM unter Insulin icodec deutlich häufiger als unter Insulin degludec (47 vs. 17 Fälle, keine Prüfung der Signifikanz angegeben).

Tabelle 3: Hypoglykämien in den Studien ONWARDS 1–6

	ONWARDS 1 (2)		ONWARDS 2 (5)		ONWARDS 3 (3)		ONWARDS 4 (6)		ONWARDS 5 (4)		ONWARDS 6 (1)	
	I	K	I	K	I	K	I	K	I	K	I	K
<b>Blutzucker &lt; 54 mg/dl</b>												
Anzahl Ereignisse*	143	75	113	41	50	17	937	935	104	76	2789	1478
Ereignisse/PYE*	0,29	0,15	0,73	0,27	0,35	0,12	5,6	5,6	0,19	0,14	20	10
ERR (95 % CI)	1,67 (0,99–2,84)		1,98 (0,95–4,12)		3,12 (1,30–7,51)		0,99 (0,73–1,34)		1,17 (0,73–1,86)		1,88 (1,53–2,32)	
p-Wert	k. A.		p = 0,067		p = 0,01		p = 0,93		k. A.		p < 0,001	
<b>schwere Hypoglykämie**</b>												
Anzahl Ereignisse*	1	3	0	1	0	0	7	3	0	5	47	17
Ereignisse/PYE*	< 0,01	0,01	–	0,01	–	–	0,04	0,02	–	0,01	0,33	0,12
*Berücksichtigung der randomisierten Behandlungsphase ohne Verlängerung; **Hypoglykämie in Verbindung mit schwerer kognitiver Beeinträchtigung, die die Hilfe Dritter erfordert; CI: Konfidenzintervall; ERR: estimated rate ratio; I: Interventionsgruppe; K: Kontrollgruppe; PYE: patient-years of exposure.												

### Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

- In den Zulassungsstudien wurde eine vorbestehende Medikation mit Sulfonylharnstoffen beendet oder die Dosis halbiert, bevor der Patient auf Insulin icodec eingestellt wurde. Dieses Vorgehen wird von der Fachinformation auch für die Versorgung empfohlen, um das Risiko für Hypoglykämien zu reduzieren.
- Medikationsfehler traten in den Zulassungsstudien vor allem bei der Umstellung von einem anderen Basalinsulin auf Insulin icodec auf. Um die Sicherheit der Insulintherapie zu erhöhen, sollte eine Patienteninformation über typische Fehlerquellen erfolgen (z. B. irrtümliche Wiederholung der Aufsättigungsdosis). Hierfür steht auch Schulungsmaterial bereit (siehe unten).

### Schulungsmaterial

Für einzelne Arzneimittel wird bereits bei der Zulassung angeordnet, dass das Arzneimittel nur unter Verwendung von Schulungsmaterialien in Verkehr gebracht werden darf. Das Schulungsmaterial dient dazu, die Wissensvermittlung zu optimieren und Hilfe bei der sicheren Anwendung des Arzneimittels zu geben, ggfs. unter Einbeziehung einer patientenbezogenen Ansprache. Das behördlich beauftragte und genehmigte Schulungsmaterial zu Awikli® ist verfügbar unter:

[https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/g-l/insulin\\_icodec-awikli-patienten.pdf](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/g-l/insulin_icodec-awikli-patienten.pdf).

### Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis <sup>1</sup>	Kosten pro Jahr <sup>2,3</sup>
Insulin icodec 700 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen	1 x 70 E / Woche <sup>4,5</sup>	226,65 €
	1 x 300 E / Woche <sup>6</sup>	971,35 €

Stand Lauer-Taxe: 15.11.2024.

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; <sup>3</sup>ein Erstattungsbetrag nach §130b SGB V lag zum Zeitpunkt der Kostenberechnung noch nicht vor; <sup>4</sup>empfohlene Anfangsdosis bei Patienten ohne vorausgehende Insulintherapie, anschließend sollte die Dosis einmal wöchentlich individuell angepasst werden; <sup>5</sup>bei Diabetes mellitus Typ 1 muss Insulin icodec mit Bolusinsulin kombiniert werden; <sup>6</sup>durchschnittliche wöchentliche Dosis in den Zulassungsstudien ONWARDS 2 + 4.

### Weiterführende Informationen

Das IQWiG wurde mit der Bewertung des Zusatznutzens beauftragt, über den der [G-BA](#) entscheiden wird. Sollte sich die AkdÄ mit einer Stellungnahme äußern, wird diese auf der [AkdÄ-Website](#) veröffentlicht.

### Quelle

Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) [Awiqli®](#), erschienen am 3. Juni 2024. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.