

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Insulin icodec
Diabetes mellitus Typ 1**

Berlin, den 20. Dezember 2024

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Insulin icodec (Diabetes mellitus Typ 1) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1892,
Diabetes mellitus Typ 1

Auftrag: A24-90, Version 1.0, Stand: 28.11.2024:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7925/2024-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Insulin-icodec_D-1085.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2024-09-01-D-1085:

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

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
Arzneimittel.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	4
Eingeschlossene Studien.....	5
Patientencharakteristika.....	6
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung	6
Endpunkte.....	6
Sicherheit.....	7
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	9
Fazit	9
Literaturverzeichnis	10

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Der Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) ist eine Stoffwechselerkrankung mit dem Leitbefund einer Hyperglykämie. Diese beruht auf einem absoluten Insulinmangel infolge einer Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen des Pankreas durch Autoimmunprozesse. Therapeutisch sollte der Glukosestoffwechsel möglichst normalisiert und weitere Risikofaktoren für Komplikationen behandelt werden.

Arzneimittel

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.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Insulin icodec wird bewertet bei Erwachsenen mit T1DM. Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.14]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Insulin icodec^a

Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1	Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) ^c

a. Bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 muss Insulin icodec gemäß Fachinformation mit Bolusinsulin kombiniert werden, um den Insulinbedarf zu den Mahlzeiten zu decken.
b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).
c. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des Diabetes mellitus Typ 1, wenn noch die Option einer Optimierung der Insulintherapie besteht, entspricht nicht einer ZVT.

Die durch den G-BA festgelegte ZVT umfasst sowohl Humaninsuline als auch kurz- und langwirksame Insulinanaloge. Es wurde nicht definiert, ob eine konventionelle oder intensivierte Insulintherapie durchgeführt werden soll und auf welche Weise das Glukosemonitoring zu erfolgen hat.

Die konventionelle Insulintherapie ist charakterisiert durch eine verbindliche Vorgabe sowohl der Insulindosis als auch der Abfolge und Größe der Mahlzeiten (feste Kohlehydratportionen). In der Regel werden fixe Insulinmischungen zweimal täglich zum Frühstück und zum Abendessen verabreicht. Laut aktueller S3-Leitlinie (1) kommt die konventionelle Insulintherapie bei T1DM nur in begründeten Einzelfällen in Frage, z. B. bei kognitiven Einschränkungen. Behandlungsstandard bei T1DM ist die intensivierte Insulintherapie entweder als Basis-Bolus-Therapie oder mittels Insulinpumpe.

Laut S3-Leitlinie soll die intensivierte Insulintherapie primär mittels Basis-Bolus-Therapie durchgeführt werden. Zur Blutzuckerkontrolle soll dabei ein kontinuierliches Glukosemonitoring (CGM) angeboten werden. CGM-Systeme verfügen über Alarm-Funktionen bei Erreichen von hypo- und hyperglykämischen Schwellenwerten und ermöglichen u. a. eine Auswertung der Time-in-Range. In randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) war CGM vorteilhafter als die Plasmaglukoseselbstmessung hinsichtlich des Risikos von Hypoglykämien und des Erreichens von HbA_{1c}-Zielwerten. Wenn trotz intensivierter Insulintherapie mit CGM die individuellen Therapieziele nicht erreicht werden oder häufig Hypoglykämien auftreten, soll laut S3-Leitlinie der Einsatz einer Insulinpumpe mit AID-Algorithmus (Automated Insulin Delivery) empfohlen werden. Der AID-Algorithmus passt die Basalrate automatisch an die gemessenen Glukosewerte an und reduzierte in RCTs das Risiko für Hypoglykämien stärker als eine Basis-Bolus-Therapie mit CGM.

Zusammenfassend besteht laut aktueller S3-Leitlinie die Standardtherapie bei T1DM in einer Basis-Bolus-Insulintherapie mit CGM. Bei unzureichender Glukosekontrolle und/oder häufigen Hypoglykämien soll ein Wechsel auf eine Insulinpumpe mit AID-Algorithmus erfolgen.

Eingeschlossene Studien

Die zur Nutzenbewertung vorgelegte RCT ONWARDS 6 verglich unverblindet Insulin icodec mit Insulin degludec im Rahmen einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) bei männlichen und weiblichen Patienten mit T1DM (n = 582). Die Teilnehmer mussten mindestens ein Jahr vor Studienbeginn eine ICT erhalten haben. Patienten mit bekannter Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung oder mit wiederkehrenden schweren Hypoglykämien wurden ausgeschlossen. Die randomisierte Behandlungsphase betrug 52 Wochen (26 Wochen Hauptphase, 26 Wochen Extensionsphase). Patienten im Interventionsarm erhielten einmalig eine Aufsättigungsdosis von Insulin icodec. Im Studienverlauf erfolgte die Titration von Insulin icodec bzw. Insulin degludec entsprechend einem festgelegten Schema mit einem Nüchtern-Plasmaglukoseziel von 80–130 mg/dl (siehe IQWiG-Dossierbewertung, Tabelle 7). Als Bolusinsulin wurde bei allen Patienten Insulin aspart eingesetzt. Die Startdosis von Insulin aspart richtete sich nach der zuvor verwendeten Bolusinsulin-Dosis. In den ersten acht Wochen der Studie sollte die Bolusinsulin-Dosis stabil gehalten werden. Anschließend wurde die Bolusinsulin-Dosis einmal wöchentlich titriert (Plasmaglukose-

Zielwert Vor-Mahlzeit oder Bedtime: 80–130 mg/dl). Primärer Endpunkt der Studie war die Nicht-Unterlegenheit von Insulin icodec bezüglich der HbA_{1c}-Senkung bis Woche 26.

Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Armen weitgehend ausgeglichen. Es wurden etwas mehr Männer als Frauen eingeschlossen (58 % männliche Patienten). Die untersuchten Patienten waren im Mittel 44 Jahre alt. Die mittlere Diabetesdauer lag bei etwa 20 Jahren und der mittlere HbA_{1c}-Wert bei 7,6 %. Die meisten Patienten erhielten zu Studienbeginn einmal täglich Basalinsulin und dreimal täglich Bolusinsulin (80 %). Bei etwa 40 % der Patienten wurde dabei als Basalinsulin Insulin degludec eingesetzt. Es liegen keine Informationen zur Vortherapie mit Bolusinsulin vor. Der Großteil der Studienteilnehmer kam aus Europa und Amerika (80 %). Der Anteil deutscher Patienten betrug 8 % (Modul4C Anhang 4G S. 86).

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Die Studiendauer von 52 Wochen ist ausreichend zur Beurteilung der HbA_{1c}-Senkung und des Hypoglykämierisikos, nicht aber zur Beurteilung klinischer Endpunkte. Um die Beeinflussung kardiovaskulärer und mikrovaskulärer Ereignisse zu bewerten, wären längere Studien über mindestens vier bis fünf Jahre erforderlich. Dies gilt auch für die Erfassung spät auftretender unerwünschter Wirkungen wie etwa Neoplasien.

Aus Sicht des IQWiG ist die Aussagesicherheit der Studie ONWARDS 6 dadurch eingeschränkt, dass das Studiendesign weder für das Basal- noch für das Bolusinsulin ein patientenindividuelles Titrationsschema vorsah. Zudem sollte in den ersten acht Wochen eine Anpassung des Bolusinsulins nur bei Sicherheitsbedenken erfolgen. Auch im weiteren Studienverlauf war keine flexible, selbstständige Titration des Bolusinsulins vorgesehen, sondern lediglich eine einmal wöchentliche Dosisanpassung mit Hilfestellung des Studienarztes.

Laut S3-Leitlinie soll allen Patienten mit T1DM ein Monitoring mittels CGM angeboten werden. In der Studie ONWARDS 6 wurden Glukosewerte über das CGM-System erhoben, diese wurden jedoch nicht für die Titration des Basal- oder Bolusinsulins herangezogen. Bei per CGM registrierten Glukosewerten von < 70 mg/dl wurde allerdings ein Alarmsignal abgegeben und der Patient sollte eine Selbstmessung durchführen. Bestätigte sich die Hypoglykämie in der Selbstmessung, wurden Kohlenhydrate verabreicht und das Ereignis im elektronischen Tagebuch erfasst. Es ist unklar, ob in dieser Situation regelhaft von dem vorgegeben Titrationsschema abgewichen wurde und eine kurzfristige Dosisanpassung des Bolusinsulins erfolgte.

Zusammenfassend ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse eingeschränkt durch das starre Titrationsschema und die unzureichende Nutzung der CGM-Daten zum Glukosemonitoring.

Endpunkte

Insulin icodec senkte bis Woche 52 den **HbA_{1c}-Wert** geringfügig schwächer als Insulin degludec. Der Behandlungsunterschied von 0,2 Prozentpunkten war statistisch signifikant

(siehe Tabelle 2). Auf Basis der von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) verwendeten Schwelle von 0,3 Prozentpunkten ist die Nichtunterlegenheit nicht nachgewiesen. Aus klinischer Sicht erscheint der Unterschied zwischen Insulin icodec und Insulin degludec jedoch nicht relevant. Zudem liegt – wie auch das IQWiG erläutert – die untere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls nahe am Nulleffekt.

Unter Insulin icodec war die mittlere **Gewichtszunahme** bis Woche 52 etwa 400 g höher als unter Insulin degludec (Gewichtszunahme von 1,3 kg vs. 1,7 kg). Der Unterschied war nicht signifikant.

Schwere kardiovaskuläre Ereignisse waren sehr selten (insgesamt sieben Ereignisse). Valide Schlussfolgerungen lassen sich dazu nicht ableiten.

Tabelle 2: Beeinflussung des HbA_{1c}-Wertes in der Studie ONWARDS 6

HbA _{1c} (%), MW	Insulin icodec	Insulin degludec
Baseline	7,59	7,63
Woche 52	7,21	7,06
Absolute Veränderung	-0,37	-0,54
Behandlungsunterschied (95 % CI)	0,17 (0,02-0,31)	
p-Wert	p = 0,021	

CI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert

Sicherheit

Das IQWiG berücksichtigt ausschließlich die Post-hoc-Auswertungen zu nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien (Plasmaglukose-Wert < 54 mg/dl), zu schweren Hypoglykämien sowie die Auswertungen zu schwerwiegenden Hypoglykämien, die über den Preferred Term Hypoglykämie gemäß MedDRA erfasst wurden. Schwere Hypoglykämien wurden im Rahmen der Nutzenbewertung definiert als Hypoglykämien, welche die Hilfestellung medizinischen Fachpersonals zur Behandlung mit Glukagon oder Glukose i. v. erforderten, lebensbedrohlich waren, zu einem Krankenhausaufenthalt führten oder durch schwere neuroglykopenische Symptome gekennzeichnet waren. In Modul 4 C liegen jeweils nur Auswertungen zur Anzahl der Patienten mit Ereignis vor, nicht zu den Ereignisraten.

Auffallend ist – auch nach Einschätzung des IQWiG – dass der Großteil der Patienten im Studienverlauf Hypoglykämien mit Plasmaglukosewerten < 54 mg/dl registrierte (90 % bzw. 86 %), aber laut den vorliegenden Auswertungen nur ein Bruchteil davon Symptome entwickelte (1 % bzw. 2 %). Es erscheint plausibel, dass aufgrund des CGM-getriggerten Alarms die Studienteilnehmer rechtzeitig Kohlenhydrate zuführten, bevor sie symptomatisch wurden. Bei reiner Blutzuckerselbstmessung wäre der Anteil symptomatischer Hypoglykämien vermutlich deutlich größer gewesen.

Nach Einschätzung der AkdÄ sollten in die Nutzenbewertung auch die Ereignisraten einbezogen werden. Aus klinischer Sicht ist nicht nur relevant, wie viele Patienten mindestens

eine Hypoglykämie erlitten, sondern auch, wie hoch das Risiko für rezidivierende Hypoglykämien ist. In der Primärpublikation der Studie ONWARDS 6 (2) wurden Angaben zu den Ereignisraten publiziert. Die Interpretation der Datenlage ist jedoch dadurch kompliziert, dass sich die Auswertungen in Modul 4 C auf die randomisierte Behandlungsphase bis Woche 52 beziehen, in der Primärpublikation dagegen die Ereignisrate bis Woche 57 angegeben wird, die auch die nicht randomisierte Nachbeobachtungsphase umfasst. Zudem waren in der Studie ONWARDS 6 „schwere“ Hypoglykämien weiter definiert als in Modul 4 C („schwere kognitive Einschränkungen mit der Notwendigkeit von Hilfe durch eine andere Person“).

Tabelle 3 fasst die vorliegenden Auswertungen zusammen. Es fällt auf, dass in den beiden Studienarmen annähernd gleich viele Patienten mindestens eine Hypoglykämie (Plasmaglukose < 54 mg/dl) erlitten, die Ereigniszahl unter Insulin icodec aber fast doppelt so hoch war wie unter Insulin degludec. Unter Einbezug der Nachbeobachtungsphase betrug die Rate an Hypoglykämien 17 vs. 9/patient-years of exposure (PYE). Wird nur die randomisierte Behandlungsphase bis Woche 26 berücksichtigt, liegt die Rate sogar noch höher (20 vs. 10 Hypoglykämien/PYE) (2), entsprechend zehn zusätzlichen Hypoglykämien unter Insulin icodec pro Behandlungsjahr.

Schwere Hypoglykämien waren unter Insulin icodec numerisch deutlich häufiger als unter Insulin degludec (56 vs. 25 Fälle). Ein signifikanter Behandlungsunterschied bestand bei schwerwiegenden Hypoglykämien, die potenziell tödlich verlaufen. Die absolute Risikoerhöhung betrug 2,5 %. Die AkdÄ teilt hier nicht die Einschätzung des IQWiG, dass das Ausmaß dieses negativen Effektes gering ist. Eine Number needed to harm (NNH) von 40 erscheint bei einem schwerwiegenden Ereignis klinisch äußerst relevant.

Tabelle 3: Hypoglykämien in der Studie ONWARDS 6

	Insulin icodec	Insulin degludec
PG < 54 mg/dl		
Patienten mit Ereignis** (%)	90	86
Anzahl Ereignisse**	5047	2811
Ereignisse/PYE** (2)	17	9
ERR	1,79	
(95 % CI)	(1,48–2,18)	
p-Wert	p < 0,001	
nicht schwere symptomatische Hypoglykämie mit BZ < 54 mg/dl		
Patienten mit Ereignis* (%)	1	2
ERR	0,60	
(95 % CI)	(0,15–2,50)	
p-Wert	p = 0,5328	
Schwere Hypoglykämie		
Patienten mit Ereignis* (%)	3,8	2,1

	Insulin icodec	Insulin degludec
RR		1,85
(95 % CI)		(0,69–4,93)
p-Wert		p = 0,2472
Schwerwiegende Hypoglykämie		
Patienten mit Ereignis* (%)	2,8	0,3
*bis Woche 52 entsprechend der für die Nutzenbewertung zugrunde gelegten Definition; **bis Woche 57 entsprechend der im Studienprotokoll von ON-WARDS 6 zugrunde gelegten Definition; CI: Konfidenzintervall; ERR: estimated rate ratio; PG: Plasmaglukose; PYE: patient-years of exposure; RR: relatives Risiko		

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Das IQWiG sieht einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Insulin icodec aufgrund signifikant gehäufte schwerwiegender Hypoglykämien. Diesem negativen Effekt stehen laut IQWiG keine positiven Effekte gegenüber. Nach Einschätzung des IQWiG ist die absolute Häufigkeit schwerwiegender Hypoglykämien gering und rechtfertigt insgesamt nicht die Ableitung eines geringeren Nutzens von Insulin icodec.

Auch aus Sicht der AkdÄ gibt es keinen Anhaltspunkt für positive Effekte von Insulin icodec im Vergleich zu anderen Basalinsulinen. Bei einer Basis-Bolus-Therapie wird die Gesamtinjektionszahl durch Insulin icodec nur unwesentlich verändert im Vergleich zu langwirk-samen Insulinen, die einmal täglich injiziert werden. In der Studie ONWARDS 6 war die Rate an Therapieabbrüchen unter Insulin icodec doppelt so häufig wie unter Insulin degludec (10 % vs. 5 %). Dies spricht gegen die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgebrachte „Verbesserung der Therapieadhärenz und -persistenz der Insulinbehandlung“ unter Insulin icodec (Modul 4 C, S. 20).

Schwerwiegende Hypoglykämien traten bei 2,8 % der Patienten unter Insulin icodec auf, aber nur bei 0,3 % der Patienten unter Insulin degludec. Klinisch ist eine NNH für schwerwiegende Hypoglykämien von 40 als äußerst relevant zu werten. Aktuell fehlen Ereignisraten für nicht schwere symptomatische Hypoglykämien und für schwerwiegende Hypoglykämien. Nach Einschätzung der AkdÄ sollten diese Ereigniszahlen in die Nutzenbewertung einfließen. Auf Basis der aktuell vorliegenden Studiendaten sieht die AkdÄ bei fehlenden positiven Effekten und gehäuften schwerwiegenden Hypoglykämien einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Insulin icodec bei Patienten mit T1DM.

Fazit

Die AkdÄ sieht einen **Anhaltspunkt** für einen **geringeren Nutzen** von Insulin icodec gegenüber Insulin degludec bei Erwachsenen mit T1DM.

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Diabetes Gesellschaft. S3-Leitlinie: Therapie des Typ-1-Diabetes; Langfassung; Version 5.1; AWMF-Registernummer: 057-013; 2023. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-013l_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2023-09_1.pdf
2. Russell-Jones D, Babazono T, Cailleteau R, Engberg S, Irace C, Kjaersgaard MIS et al. Once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec as part of a basal-bolus regimen in individuals with type 1 diabetes (ONWARDS 6): a phase 3a, randomised, open-label, treat-to-target trial. Lancet 2023; 402(10413):1636–47. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02179-7.