

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.