

Insulin icodec (Diabetes mellitus Typ 1)

Addendum zum Projekt A24-90
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of several colored segments in shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment.

ADDENDUM

Projekt: A25-02

Version: 1.0

Stand: 30.01.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1929

DOI: 10.60584/A25-02

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Insulin icodec (Diabetes mellitus Typ 1) – Addendum zum Projekt A24-90

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

07.01.2025

Interne Projektnummer

A25-02

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-02>

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 1); Addendum zum Projekt A24-90 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-02>.

Schlagwörter

Insulin Icodec, Diabetes Mellitus – Typ 1, Nutzenbewertung, NCT04848480

Keywords

Insulin Icodec, Diabetes Mellitus – Type 1, Benefit Assessment, NCT04848480

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christof Dücker
- Ulrich Grouven
- Kirsten Janke
- Daniela Preukschat

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Vom pU nachgereichte Angaben zu nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien	2
2.2 Zusammenfassung.....	5
3 Literatur	6
Anhang A Ergänzende Darstellung zu nicht schweren, bestätigten Hypoglykämien	7

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Insulin icodec + Insulin aspart im Vergleich zu Insulin degludec + Insulin aspart	4
Tabelle 2: Insulin icodec – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 3: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CGM	Continuous Glucose Monitoring (kontinuierliche Glukosemessung)
CRF	Case Report Form
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PG	Plasmaglukose
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 07.01.2025 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A24-90 (Insulin icodec – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Im Anschluss an die mündliche Anhörung legt der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Daten vor, die über die Angaben im Dossier hinausgehen. Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Nachgang zur mündlichen Anhörung durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Daten [2] unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3]:

- Ergebnisse zum Endpunkt nicht schwere, symptomatische Hypoglykämien zum Plasmaglukose (PG)-Schwellenwert 70 mg/dl

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Insulin icodec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin degludec (beides in Kombination mit dem Bolusinsulin Insulin aspart) wurde die randomisierte kontrollierte Studie ONWARDS 6 herangezogen. Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in der Dossierbewertung A24-90.

Für den Endpunkt nicht schwere, symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 70 mg/dl) lagen für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vor [1]. Im Nachgang der mündlichen Anhörung hat der pU für die Studie ONWARDS 6 Auswertungen zu diesem Endpunkt nachgereicht.

Nachfolgend werden auftragsgemäß die vom pU nachgereichten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier bewertet.

2.1 Vom pU nachgereichte Angaben zu nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien

Für die Nutzenbewertung werden nicht schwere Hypoglykämien berücksichtigt, die darüber bestätigt werden, dass bestimmte PG-Schwellenwerte unterschritten werden. Damit davon ausgegangen werden kann, dass es sich um patientenrelevante Ereignisse handelt, müssen die Hypoglykämien darüber hinaus mit einer Symptomatik einhergehen.

In der Studie ONWARDS 6 wurden gemäß Studienplanung Hypoglykämien unabhängig vom Vorliegen einer Symptomatik erfasst, sobald ein PG-Wert von 70 mg/dl im kontinuierlichen Glukosemonitoring (CGM) unterschritten wurde. Falls dieser Wert bei anschließender Selbstmessung ebenfalls unterschritten wurde, wurde die Hypoglykämie als Ereignis im elektronischen Tagebuch erfasst, und es wurden Kohlenhydrate verabreicht und Dosisanpassungen der blutzuckersenkenden Therapie vorgenommen. Zusätzlich war gemäß Studienplanung die Auswertung von klinisch signifikanten Hypoglykämien mit einem PG-Wert unter 54 mg/dl unabhängig vom Auftreten einer Symptomatik vorgesehen.

Im Dossier legte der pU zwar post hoc Auswertungen zu nicht schweren Hypoglykämien vor, die mit einer Symptomatik einhergingen, jedoch ausschließlich für den PG-Schwellenwert 54 mg/dl. Wie in der Dossierbewertung beschrieben wäre es dem pU ebenfalls möglich gewesen, post hoc Auswertungen zu symptomatischen Ereignissen für den PG-Schwellenwert 70 mg/dl durchzuführen. Solche Auswertungen wurden aber weder im Dossier vorgelegt, noch mit der Stellungnahme des pU [4] nachgereicht. Darüber hinaus wurde in der Dossierbewertung diskutiert, dass in der Studie ONWARDS 6 der Anteil der Patientinnen und Patienten mit nicht schweren, symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl) anhand der post hoc Auswertung, die der pU für das Dossier zu diesem Schwellenwert vorgelegt hat, im Vergleich zu den in der Studie erfassten Patientinnen und Patienten mit

klinisch signifikanten Hypoglykämien, die ausschließlich anhand des PG-Werts ohne Vorliegen von Symptomatik erhoben wurden, sehr gering ist. Als mögliche Erklärung dafür, dass der Großteil der Patientinnen und Patienten keine Symptomatik entwickelte, wurde in der Dossierbewertung diskutiert, dass in der Studie eine kontinuierliche Überwachung mittels CGM erfolgte, sodass bereits bei hypoglykämischen Alarmsignalen, die in der Studie über den Schwellenwert 70 mg/dl in CGM und nachfolgender Selbstmessung erfasst wurden, Gegenmaßnahmen ergriffen werden konnten.

Im Nachgang zur mündlichen Anhörung hat der pU Auswertungen zu nicht schweren, symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien (PG < 70 mg/dl) nachgereicht [2]. Für diese Auswertungen ist ebenfalls auffällig, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis für die nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien mit PG < 70 mg/dl (4 vs. 6 Patientinnen und Patienten, siehe ergänzende Darstellung in Anhang A) deutlich geringer ist als derjenige für die nicht schweren Hypoglykämien mit PG < 70 mg/dl unabhängig vom Vorliegen einer Symptomatik (288 vs. 289 Patientinnen und Patienten, siehe Angaben zu Hypoglykämie Alarmwerten in Tabelle 19 in I Anhang C der Dossierbewertung [1]). Der pU führt in seiner Nachreichung hierzu aus, dass die Symptomatik von Hypoglykämien in der Studie ONWARDS 6 zwar fortlaufend von den Prüferärztinnen und Prüferärzten und den Patientinnen und Patienten in einem elektronischen Tagebuch erfasst werden sollte, die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen zu den verschiedenen Operationalisierungen deutet jedoch darauf hin, dass die Symptomerfassung möglicherweise nicht vollständig nachgehalten wurde [2]. Im Rahmen der Diskussion zu nicht schweren Hypoglykämien zum PG-Schwellenwert 54 mg/dl wies der pU zudem auch in der mündlichen Anhörung darauf hin, dass es sich bei der Studie ONWARDS 6 um eine internationale Studie handele und dass die Symptomatik aus diesem Grund nicht in dem Umfang erfasst worden sei, wie man das für eine nutzenbewertungsrelevante Operationalisierung benötige [5].

Wie zuvor beschrieben sind für die Nutzenbewertung nicht schwere, bestätigte Hypoglykämien relevant, die mit einer Symptomatik einhergehen, da nur für solche Ereignisse davon ausgegangen werden kann, dass es sich um patientenrelevante Ereignisse handelt. Aus den Aussagen des pU in der mündlichen Anhörung sowie den im Nachgang zur Anhörung nachgereichten Angaben geht jedoch hervor, dass der pU davon ausgeht, dass die Symptomerfassung in der Studie ONWARDS 6 möglicherweise nicht vollständig nachgehalten wurde. Bei unvollständiger Erfassung der Symptomatik besteht jedoch die Möglichkeit, dass nicht alle patientenrelevanten Ereignisse systematisch erfasst wurden, sodass die Auswertungen zu nicht schweren, bestätigten Hypoglykämien für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind, unabhängig davon, welcher Schwellenwert für die Bestätigung angelegt wurde.

Für die Dossierbewertung wurde dagegen davon ausgegangen, dass wie gemäß Case Report Form (CRF) vorgesehen eine systematische und vollständige Erfassung der mit den Hypoglykämien einhergehenden Symptomatik erfolgte, weshalb die Auswertungen zu nicht schweren bestätigten Hypoglykämien zum Schwellenwert 54 mg/dl herangezogen wurden. Dass möglicherweise keine vollständige Erhebung der Symptomatik erfolgte, ging weder aus dem Dossier hervor, noch wurde dies vom pU in seiner Stellungnahme [4] thematisiert, obwohl die große Diskrepanz in der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis mit und ohne Vorliegen von Symptomen für die Auswertungen zum PG-Wert 54 mg/dl explizit in der Dossierbewertung diskutiert wurde.

Auf Basis der vom pU im Nachgang der mündlichen Anhörung nachgereichten Angaben ist davon auszugehen, dass weder für den Endpunkt nicht schwere, symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 70 mg/dl) noch für den Endpunkt nicht schwere, symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl) geeignete Daten vorliegen, da beide Endpunkte dadurch beeinflusst sein können, dass die Symptomerfassung möglicherweise nicht vollständig nachgehalten wurde [2,5]. Die vom pU nachgereichten Ergebnisse zu nicht schweren, bestätigten Hypoglykämien (PG < 70 mg/dl) mit potenziell unvollständiger Erhebung der Symptomatik sind ergänzend in Anhang A dargestellt.

Die vom pU im Dossier vorgelegten Angaben zu schweren, bestätigten Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl) mit potenziell unvollständiger Erhebung der Symptomatik werden aufgrund der nachgereichten Angaben nicht für die Bewertung herangezogen. Tabelle 1 fasst die Resultate der Bewertung zusammen, die auf Basis der nachgereichten Informationen in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 1: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Insulin icodec + Insulin aspart im Vergleich zu Insulin degludec + Insulin aspart

Positive Effekte	Negative Effekte
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ schwerwiegende Hypoglykämien: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
Für die Endpunkte Nierenerkrankung im Endstadium, diabetischen Retinopathien, gesundheitsbezogene Lebensqualität und nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl bzw. PG < 70 mg/dl) liegen keine Daten vor.	
PG: Plasmaglukose	

In der Gesamtschau ergibt sich für die Aussage zum Zusatznutzen keine Änderung daraus, dass keine geeigneten Daten für nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl bzw. PG < 70 mg/dl) vorliegen.

2.2 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Insulin icodec aus der Dossierbewertung A24-90 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Insulin icodec unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A24-90 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 2: Insulin icodec^a – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ^c	Humaninsulin oder Insulinanaloga (Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec, Insulin aspart, Insulin glulisin, Insulin lispro) ^d	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 muss Insulin icodec gemäß Fachinformation [6] mit Bolusinsulin kombiniert werden, um den Insulinbedarf zu den Mahlzeiten zu decken.</p> <p>b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. In die Studie ONWARDS 6 wurden nur Patientinnen und Patienten mit Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 1 seit mindestens 1 Jahr eingeschlossen, die eine ICT erhielten. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 1 und auf Patientinnen und Patienten, für die eine CT oder eine Insulinpumpe infrage kommt, übertragen werden können. In der Studie ONWARDS 6 wurde Insulin icodec zudem nur in Kombination mit Insulin aspart eingesetzt, nicht mit anderen Bolusinsulinen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf den Einsatz in Kombination mit anderen Bolusinsulinen übertragen werden können.</p> <p>d. Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie des Diabetes mellitus Typ 1, wenn noch die Option einer Optimierung der Insulintherapie besteht, entspricht nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>CT: konventionelle Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensiviert konventionelle Therapie</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Insulin icodec (Diabetes mellitus Typ 1); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 02.12.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-90>.
2. Novo Nordisk. Anhang zur Stellungnahme (Datennachreichung nach mündlicher Anhörung) zum IQWiG-Bericht Nr. 1892: Insulin icodec (Diabetes mellitus Typ 1); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1122/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Novo Nordisk. Insulin icodec; Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 10.01.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1122/#dossier>.
4. Novo Nordisk. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1892: Insulin icodec (Diabetes mellitus Typ 1); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1122/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Insulin icodec (D-1085): mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2025 [Zugriff: 10.01.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1122/2025-01-06_Wortprotokoll_Insulin-icodec_D-1085.pdf.
6. Novo Nordisk. Awiqli 700 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen [online]. 05.2024 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

Anhang A Ergänzende Darstellung zu nicht schweren, bestätigten Hypoglykämien

Tabelle 3: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Insulin icodec + Insulin aspart		Insulin degludec + Insulin aspart		Insulin icodec + Insulin aspart vs. Insulin degludec + Insulin aspart RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ONWARDS 6					
Nebenwirkungen					
Nicht schwere symptomatische ^b , bestätigte Hypoglykämien					
PG < 70 mg/dl	290	4 (1,4)	292	6 (2,1)	0,67 [0,19; 2,35]; 0,564
a. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [7]])					
b. Nach Angabe des pU wurde die Symptomerfassung möglicherweise nicht vollständig nachgehalten, obwohl dies gemäß CRF vorgesehen war.					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PG: Plasmaglukose; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					