



Gemeinsame Stellungnahme der Fachgesellschaften Deutsche Diabetes Gesellschaft DDG, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie DGE, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislauf-forschung e.V. DGK und der Forschergruppe Diabetes e.V. München zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Insulin icodec (Diabetes mellitus Typ 2)

Stellungnahme - Insulin icodec - 2024-09-01-D-1084 Diabetes mellitus Typ 2

Einleitung: Insulin icodec

Insulin icodec ist ein langwirkendes Insulin, das für die einmal wöchentliche Injektion entwickelt wurde. Es ist derzeit das am längsten wirkende Basalinsulinanalog. Die lange Halbwertszeit von Insulin icodec ist dadurch gegeben, dass zum einen das Insulinmolekül an eine C-20-Fettsäuren-Seitenkette gebunden wurde, die eine starke reversible Bindung an Plasmaprotein bewirkt. Die Strategie, Peptidhormone mit Fettsäure-Seitenketten zu koppeln, um eine Albuminbindung und eine lange biologische Halbwertszeit zu bewirken, ist mittlerweile ein gängiges Prinzip für die Pharmakotherapie mit Peptidhormonen. Des Weiteren wurde die Stabilität des Insulinmoleküls durch drei Aminosäureaustausche erhöht. Diese reduzieren ferner die Bindung und Clearance am Insulinrezeptor. Dies führt zu einer verlangsamt und stetigen Insulinwirkung [1].

Nach subkutaner Injektion bindet Insulin icodec mit hoher Affinität an Plasmaalbumin und ist so gespeichert. Die Bindung an Plasmaalbumin beträgt mehr als 99%. Mit einer Aufsättigung von 50% bei der ersten Dosis wird ein Steady-State nach 2-3 Wochen erreicht, ohne Aufsättigung nach 2-4 Wochen. Insulin icodec wird vor allem durch die Leber, aber auch durch die Niere und die Skelettmuskulatur abgebaut. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa eine Woche [1].

Insulin icodec ist ausschließlich zur subkutanen Injektion zugelassen und darf nicht intramuskulär, intravenös oder über Pumpen gegeben werden. Die Wirkstärke von Insulin icodec wird in Einheiten angegeben, die einheitsgleich und wirkstarkgleich mit den internationalen Einheiten von Humaninsulin



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
German Cardiac Society

sowie den Basalinsulinanaloga Insulin degludec, -detemir und -glargin ist. Insulin icodec ist ein einer Formulierung von 700 E/ml erhältlich [1].

Das Studienprogramm von Insulin icodec zur Wirksamkeit und Sicherheit umfasst im "ONWARDS" Programm 6 weltweit aufgelegte Studien, die Studien ONWARDS 1-5 wurden bei Typ-2-Diabetes (T2D) durchgeführt, die Studie ONWARDS 6 bei Typ-1-Diabetes (T1D) [2,3].

In der ONWARD 1 Studie bei Insulin-naiven Menschen mit T2D wurde eine neu eingeleitete Basalinsulintherapie mit Insulin icodec mit Insulin glargin verglichen [4]. In der ONWARDS 2 Studie wurde bei Menschen mit T2D, die bereits eine Basalinsulintherapie durchführten, die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin icodec mit Insulin degludec verglichen [5]. Wie bei der Studie ONWARDS 1 wurden in ONWARDS 3 Insulin-naive Menschen mit T2D neu auf eine Basalinsulintherapie eingestellt. In ONWARDS 3 wurde nun die Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin icodec mit Insulin degludec verglichen [6]. Bei Menschen mit T2D, die bereits eine intensivierete Insulintherapie (ICT) durchführten, wurde in der ONWARDS 4 Studie Insulin icodec als Basalinsulin mit Insulin glargin als Basalinsulin verglichen [7]. Die ONWARDS 5 Studie fand wiederum bei bislang Insulin-naiven Menschen mit T2D statt. Hier wurde neben einem Vergleich von Insulin icodec als Basalinsulin mit entweder Insulin glargin (U100 oder U300) oder mit Insulin degludec verglichen und gleichzeitig eine Insulin icodec Dosierungs-App evaluiert [8].

"Medizinischer Standard" der Therapie des Diabetes mellitus Typ 1

Die medikamentöse Therapie des T2D ist eine Stufentherapie, die Patienten-orientiert und Evidenzbasiert umgesetzt werden soll. Die diesbezüglich jährlich aktualisierten Praxisempfehlungen der DDG sowie die gemeinsamen Empfehlungen der europäischen (EASD) und amerikanischen (ADA) Diabetes-Gesellschaften [9,10], sind entsprechend in den Empfehlungen des "medizinischen Standards" der ADA 2024 [11] und in der Nationalen Versorgungsleitlinie zur Therapie des T2D [12] aufgenommen und weitergeführt worden und werden im Folgenden kurz zusammengefasst.



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
German Cardiac Society

Metformin ist weiterhin in der Regel Therapie der ersten Wahl. Die bevorzugte Empfehlung für eine weitere Medikation nach Metformin in der Stufentherapie richtet sich nach dem Patientenprofil und der vorliegenden Evidenz. Konkret heißt dies, dass auf diese Weise Daten kardiovaskulärer Endpunktstudien (CVOT/ Cardiovascular Outcome Trial) in die klinische Praxis translatiert und implementiert werden. Die Patientenpopulationen, die in den CVOTs eingeschlossen wurden, werden bei der Empfehlung reflektiert. Dementsprechend werden bevorzugt GLP-1RA oder SGLT2-Inhibitoren bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD / Atherosclerotic Cardiovascular Disease) empfohlen. Es wird dann der spezifische Wirkstoff der jeweiligen Substanzklasse gewählt, der in einer CVOT positive bzw. kardioprotektive Ergebnisse hatte und in dem jeweiligen Gesundheitssystem auch zugelassen ist. Auch in die Empfehlungen der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) sind die umfangreichen Daten aus großen kardiovaskulären Endpunktstudien der letzten Jahre mit neuen antidiabetisch wirksamen Substanzen eingeflossen und haben zu einer neuen und konkreteren Positionierung von Metformin und kardioprotektiven blutzuckersenkenden Medikamenten bei Patienten mit Diabetes mellitus und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko geführt [13].

Der neue Algorithmus zur blutzuckersenkenden Therapie bei medikamentös unbehandelten Patienten mit T2D sieht – unabhängig vom HbA1c-Wert – zunächst eine Kategorisierung des Patienten entsprechend des kardiovaskulären Risikos vor. Patienten mit Atherosklerose-assoziiierter kardiovaskulärer Erkrankung oder hohem/sehr hohem Risiko sollten als Klasse Ia-Empfehlung einen SGLT2i oder einen GLP1-RA erhalten [9-13].

Der Stellenwert und die Indikation zu einer Insulintherapie bei T2D ist in den letzten Jahren vor allem durch die oben geschilderten positiven Effekte der GLP-1RA und der SGLT2i in den Hintergrund gerückt. Außer bei Stoffwechsellentgleisungen oder Kontraindikationen gegen eine Therapie mit GLP-1RA sind letztere das erste injektabile Medikament, das bei T2D in der Therapieintensivierung eingesetzt wird. Eine Insulintherapie wird regulär eingeführt, wenn mit den anderen o.g. Medikamenten die Therapieziele nicht mehr erreicht werden können. Wenn bei Einführung einer Basalinsulintherapie im Verlauf die Stoffwechselziele nicht erreicht werden können, kann die Basalinsulintherapie dann auf eine



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
German Cardiac Society

ICT umgestellt werden. Es ist dann zu entscheiden, welche oralen Antidiabetika dann abgesetzt werden können [10-12]. Eine Entscheidungshilfe, ob eine Insulintherapie bei T2D aufgrund einer abnehmenden endogenen Insulinsekretionsstörung notwendig ist, kann die Bestimmung des C-Peptid/Glukose-Quotienten geben [14].

Fragestellung und Dossier des pU

Der pU hat ein Dossier zur Nutzenbewertung von Insulin icodec eingereicht, das in der herkömmlichen, bisher bewährten Struktur analog den bisherigen Verfahren aufgebaut ist und auch auf einer früheren Beratung des G-BA basiert. Demnach sind 4 unterschiedliche Fragestellungen mit entsprechenden Patientengruppen berücksichtigt:

Tabelle: Fragestellung der Nutzenbewertung von Insulin icodec^a

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	Insulin-naïve Erwachsene mit T2D 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	Humaninsulin + Metformin
2	Insulin-naïve Erwachsene mit T2D mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung	Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin, oder Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin, oder Humaninsulin + Metformin + Liraglutid



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
German Cardiac Society

	keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht	
3	Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2D ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])
4	Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2D mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	Eskalation der Insulintherapie: konventionelle Therapie (CT) bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT), jeweils in Kombination mit Metformin und Empagliflozin oder Dapagliflozin oder Liraglutid

^a Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA.

- 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.

^b Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

CT: konventionelle Therapie; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie; KHK: koronare Herzkrankheit.



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
German Cardiac Society

Für die Fragestellungen 1 und 2 wurde die Studie ONWARDS 1 als wesentliche Studie herangezogen, für die Fragestellungen 3 und 4 die Studie ONWARDS 4 und 4 [4,7].

Der in der obigen Tabelle dargestellten Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellungen 1 bis 4 folgt der pU weitgehend. Dabei gibt er für Fragestellungen 3 und 4 an, dass er im Gegensatz zum G-BA nur die ICT als relevante Eskalation der Insulintherapie ansieht. Für Fragestellung 3 gibt der pU zudem an, dass er die Weiterbehandlung mit den Antidiabetika Metformin, GLP-1RA sowie SGLT2i 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 Insulin-naive Menschen mit T2D kommt der pU zu dem Schluss, dass Insulin icodec alle 4 Aspekte des therapeutischen Bedarfs (1. Vereinfachung der komplexen Behandlung und Reduktion der Belastung bedingt durch tägliche Insulininjektionen und Blutzuckermessungen, 2. Überwindung der therapeutischen Trägheit in Bezug auf die Einleitung einer zeit- und leitliniengerechten Insulintherapie, 3. Verbesserung der Therapieadhärenz und Persistenz der Insulinbehandlung, und 4. Erreichen einer angemessenen Blutzuckerkontrolle zur Vermeidung von diabetes-assoziierten Komplikationen) abdeckt und so maßgebliche medizinische Vorteile bietet. Durch die von mindestens 7 auf 1 Injektion pro Woche stark verringerte Injektionsfrequenz wird nach Einschätzung des pU die Anwendung vereinfacht und die Therapiebelastung reduziert. Dies könne zu einer Überwindung der therapeutischen Trägheit und einer Verbesserung der Therapieadhärenz und -persistenz erheblich beitragen. Insulin icodec böte außerdem – bei vergleichbarer Sicherheit v. a. hinsichtlich Hypoglykämien – eine zu etablierten Basalinsulinen vergleichbare Glukosekontrolle, die für eine Vermeidung diabetesassoziierter Komplikationen notwendig ist. In der Gesamtbetrachtung besteht nach Einschätzung und Beurteilung des pU somit



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
German Cardiac Society

ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Insulin icodec. Dieser Zusatznutzen gilt für alle Insulin-naiven Erwachsenen mit T2DM und damit gleichermaßen für Teilpopulation a1 (ohne kardiovaskuläre Erkrankung) und Teilpopulation a2 (mit kardiovaskulärer Erkrankung).

Bezüglich der Fragstellungen 3 und 4 Menschen mit T2D und bereits erfolgreicher Insulintherapie betreffend kommt der pU zu dem Schluss, dass Insulin icodec alle 3 Aspekte des therapeutischen Bedarfs (1. Vereinfachung der komplexen Behandlung und Reduktion der Belastung bedingt durch tägliche Basalinsulininjektionen, 2. Verbesserung der Therapieadhärenz und -persistenz der Insulinbehandlung, und 3. Erreichen einer adäquaten Blutzuckerkontrolle zur Vermeidung von diabetesassoziierten Komplikationen) abdeckt und so maßgebliche medizinische Vorteile bietet. Durch die von mindestens 365 auf 52 Injektion pro Woche stark verringerte Injektionsfrequenz würde nach Einschätzung des pU die Anwendung vereinfacht und die Therapiebelastung reduziert. Dies könne zu einer Verbesserung der Therapieadhärenz und -persistenz erheblich beitragen. Insulin icodec böte außerdem – bei vergleichbarer Sicherheit v. a. hinsichtlich Hypoglykämien – eine zu etablierten Basalinsulinen vergleichbare Glukosekontrolle, die für eine Vermeidung diabetesassoziierten Komplikationen notwendig ist.

In der Gesamtbetrachtung besteht nach Einschätzung und Beurteilung des pU somit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Insulin icodec. Dieser Zusatznutzen gilt für alle Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit T2DM und damit gleichermaßen für Teilpopulation b1 (ohne kardiovaskuläre Erkrankung) und Teilpopulation b2 (mit kardiovaskulärer Erkrankung).

Zur Nutzenbewertung des IQWiG

Das IQWiG berücksichtigt in seiner Nutzenbewertung die im Dossier des pU eingereichten Studie ONWARDS 1 und 4 nicht.

Den Ausschluss der Studie ONWARDS 1 begründet das IQWiG damit, 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



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
German Cardiac Society

demzufolge eine Indikation zur Insulintherapie bestand. Für die Fragestellung 1 kommt das IQWiG daher zu der Einschätzung, dass für diese Fragestellung keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vorliegen und sich somit kein Anhaltspunkt für einen solchen Zusatznutzen von Insulin icodec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben. Zur identischen Einschätzung kommt das IQWiG aus gleichen Gründen für die Fragestellung 2.

Für bereits mit Insulin behandelte Menschen mit T2D (Fragestellungen 3 und 4) kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass die vom pU vorgelegten Daten zur Studie ONWARDS 4 für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet seien. Dies ist nach Auffassung des IQWiG 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. Hierbei wird vom IQWiG vor allem darauf verwiesen, dass die Bolusinsulin-Dosis in den ersten 8 Wochen der Studie stabil gehalten werden musste. Dieses Vorgehen entspräche 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. Desweiteren kritisiert das IQWiG, 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.

Unabhängig von der Frage der Eignung der Studie ONWARDS 4 lägen nach Auffassung des IQWiG für die vom pU vorgelegte Teilpopulation keine aussagekräftigen Daten zu Nutzenendpunkten (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) vor. Zum sei in der Studie die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben worden, zum anderen seien aufgrund der kurzen Studiendauer zu weiteren patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten keine Ereignisse sowie bei der Mortalität nur 1 Ereignis aufgetreten.



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
German Cardiac Society

Das IQWiG kommt daher auch hier zu dem Schluss, dass für die vorliegende Fragestellung keine geeigneten Daten vorliegen und sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Insulin icodec im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt.

Stellungnahme zu den Bewertungen des IQWiG

Aus Sicht der an dieser Stellungnahme beteiligten Fachgesellschaften sind die beiden Studien ONWARDS 1 und ONWARDS 4 durchaus gut geeignet, um die Fragestellungen des G-BA zum möglichen Zusatznutzen von Insulin icodec zu beantworten.

Bezüglich des Ausschlusses der ONWARDS 1 Studie können die an dieser Stellungnahme beteiligten Fachgesellschaften der Argumentation des IQWiG nicht folgen, dass die Einleitung einer Basalinsulintherapie bei den in die Studie eingeschlossenen Teilnehmenden nicht indiziert gewesen sei, weil nicht nachvollziehbar sei, ob die antidiabetische Therapie mit anderen Medikamenten außer Insulin jeweils voll ausdosiert war. Nach der zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs mit dem G-BA gültigen NVL zur Therapie des T2D im Jahr 2022 war eine Therapie mit einem Basalinsulin indiziert, wenn individuelle Therapieziele mit der bisherigen Medikation nicht erreicht werden konnten und wenn Nichtinsulin-Antidiabetika kontraindiziert waren oder in der Dosis nicht weiter gesteigert werden konnten. Auch zum Zeitpunkt der Planung und des Beginns der ONWARDS 1 Studie im Jahr 2020 folgte das Studienprotokoll den gültigen nationalen und internationalen Leitlinien und Standards. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass in der NVL für die in Fragestellung 1 und 2 des G-BA spezifizierte Studienpopulation alle Behandlungsoptionen für die Behandlung des T2D in Frage kamen. In der Versorgung in Deutschland war im Zeitraum 2020 bis 2023 die Kombination Metformin plus Basalinsulin ohne weitere Nichtinsulin-Antidiabetika sehr weit verbreitet. In der alten NVL, die erst 2023 aktualisiert wurde, wurde diese Zweifachkombination sogar explizit empfohlen. Erst die im Jahr 2023 neu aufgelegte NVL unterschied für den Therapiealgorithmus zwischen Menschen mit T2D ohne und mit kardiovaskulärer Erkrankungen und hohem kardiovaskulärem Risiko. Für letztere Population sind in der NVL wie in den



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
German Cardiac Society

anderen aktuellen Leitlinien und Empfehlungen SGLT2i oder GLP-1RA mit hohem Evidenzgrad (LoE) IA und hohem Empfehlungsgrad (GoR) empfohlen [9-13].

Auch die ONWARDS 4 Studie ist aus Sicht der an dieser Stellungnahme beteiligten Fachgesellschaften gut geeignet, um die Fragestellungen 3 und 4 des G-BA in der Nutzenbewertung zu beantworten. Die ONWARDS 4 Studie ist eine gut konzipierte RCT, die nach Richtlinien guter wissenschaftlicher Praxis und deren Standards durchgeführt wurde. Die Festlegung von Titrationsalgorithmen sowie die Festlegung, in den ersten 8 Wochen in beiden Studienarmen die Bolusinsulindosierungen nicht anzupassen ist aus Sicht der an dieser Stellungnahme beteiligten Fachgesellschaften richtig und unvermeidbar, da nur so die Wirksamkeit und Sicherheit des Basalinsulins icodec mit dem Komparator Insulin glargin verglichen werden kann. Dies betrifft vor allem die Möglichkeit, das direkte Risiko der Basalinsuline auf das Auftreten von Hypoglykämien zu untersuchen. Im Protokoll der Studie gab es zudem Regelungen, individuell und begründet von den Titrationsregeln abzuweichen.

Auch dem Argument des IQWiG, die Studie ONWARDS 4 nicht zur Nutzenbewertung heranzuziehen, da die ICT nicht weiter intensiviert wurde, können die an dieser Stellungnahme beteiligten Fachgesellschaften nicht folgen. In der ONWARDS 4 Studie wurden im Studienverlauf sowohl die Dosierungen des Basalinsulins als auch des Bolusinsulins im Studienverlauf kontinuierlich erhöht, um die Studienteilnehmer im vordefinierten Glukosezielbereich zu halten. Eine ICT als bedarfsgerechte Insulintherapie mit den Komponenten langwirkendes Basalinsulin zur Grundversorgung des Basisbedarfs an Insulin sowie schnellwirkendes Bolusinsulin bedarfsgerecht zu den Mahlzeiten und zur Korrektur erhöhter Glukosewerte stellt eine schon maximal aufwändige und physiologische Therapie des Diabetes mellitus dar und ist prinzipiell nicht weiter "eskalierbar". Eine Insulinpumpentherapie (CSII) hat bei T2D nur sehr selten und bei ausgeprägtem Insulinmangel und sehr schwankender Stoffwechsellage oder bei Hypoglykämiewahrnehmungsstörung eine mögliche Indikation und kommt nur für eine sehr kleine Population von Menschen mit T2D in Frage. Auch in der NVL ist die ICT die am weitesten eskalierte Form der Insulintherapie bei T2D.



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
German Cardiac Society

Zusammengefasst wäre es wünschenswert, wenn bei der Nutzenbewertung die Daten der Studien ONWARDS 1 und 4, gegebenenfalls auch ergänzt durch zusätzliche Daten der Studien ONWARDS 2, 3 und 5 zur Bewertung herangezogen werden könnten. Die an dieser Stellungnahme beteiligten Fachgesellschaften folgen der Einschätzung des IQWiG in seiner Beurteilung nicht und sehen in allen 4 Fragestellungen einen Hinweis auf einen nichtquantifizierbaren Zusatznutzen für Insulin icodec gegenüber der Zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die einmal wöchentliche statt einmal tägliche Injektion eines Basalinsulins unter einer Therapie mit Insulin icodec könnte bei Menschen mit T2D die Akzeptanz und Adhärenz einer Therapie mit einem Basalinsulin oder einer ICT erhöhen und bei bereits mit Insulin Therapierten mit ausgeprägten Lipodystrophien potenziell vorteilhaft sein, dies ist jedoch bislang noch nicht strukturiert untersucht. Die einmal wöchentliche Gabe eines Basalinsulins könnte gerade bei geriatrischen Menschen mit T2D, die die Therapie nicht selbst durchführen, Pflegedienste und Angehörige, die die Therapie durchführen, spürbar entlasten. Eine einmal wöchentliche statt einmal tägliche Injektion könnte bei lebenslanger Anwendung und damit deutlich weniger häufigen Injektionen für die Patienten auch psychisch entlastend sein und die Lebensqualität steigern, dies ist bislang ebenfalls noch nicht strukturiert untersucht.



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
German Cardiac Society

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Für die frühe Nutzenbewertung von Insulin icodec in der Therapie des T2D kommt das IQWiG zu der Einschätzung, dass Insulin icodec keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber der Zweckmäßigen Vergleichstherapie in allen 4 Fragestellungen hat.

Die an dieser Stellungnahme beteiligten Fachgesellschaften teilen diese Beurteilungen nicht und kommen aufgrund der Berücksichtigung aller Studiendaten zu Insulin icodec sowie unter Berücksichtigung der zeitlichen Planung und Durchführung der Studien sowie der Weiterentwicklung der Leitlinien während des Studien- und Projektverlaufs zu der Einschätzung, dass Insulin icodec gegenüber der Zweckmäßigen Vergleichstherapie in allen 4 Fragestellungen einen Hinweis auf einen nichtquantifizierbaren Zusatznutzen hat.

Möglicher längerfristiger Nutzen oder Schaden von Insulin icodec sollten nach entsprechender längerer Beobachtungsdauer in weiteren RCTs oder Beobachtungsstudien in der Anwendung beurteilt werden.

Literatur

1. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Insulin icodec (Awiqli). European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/awiqli-epar-product-information_de.pdf (aufgerufen am 10.12.24)
2. Philis-Tsimikas A, Bajaj HS, Begtrup K, et al. Rationale and design of the phase 3a development programme (ONWARDS 1-6 trials) investigating once-weekly insulin icodec in diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25:331-341. doi: 10.1111/dom.14871
3. Lisco G, De Tullio A, De Geronimo V, et al. Once-Weekly Insulin Icodec in Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials (ONWARDS Clinical Program). *Biomedicines.* 2024;12:1852. doi: 10.3390/biomedicines12081852
4. 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;389:297-308. doi: 10.1056/NEJMoa2303208



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
German Cardiac Society

5. 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;11:414-425. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00093-1
6. 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;330:228-237. doi: 10.1001/jama.2023.11313
7. Mathieu C, Ásbjörnsdóttir 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. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00520-2
8. 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;176:1476-1485. doi: 10.7326/M23-1288
9. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022;65:1925-1966. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2
10. Gallwitz B, Aberle J, Birkenfeld AL, et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetol Stoffwechs* 2024;19:S186–S202. doi: 10.1055/a-2312-0315
11. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S158-S178. doi: 10.2337/dc24-S009
12. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 3. 2023 (aufgerufen am 10.12.24). doi: 10.6101/AZQ/000503. <https://www.leitlinien.de/diabetes>
13. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023 Oct 14;44(39):4043-4140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192
14. Fritsche A, Heni M, Peter A, et al. Considering Insulin Secretory Capacity as Measured by a Fasting C-Peptide/Glucose Ratio in Selecting Glucose-Lowering Medications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2022;130:200-204. doi: 10.1055/a-1242-9809



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
German Cardiac Society

Autor*innen

Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Prof. Dr. Baptist Gallwitz, Berlin
Prof. Dr. Jens Aberle, Hamburg
Dr. med. Irena Drozd, Dresden
Prof. Dr. Monika Kellerer, Stuttgart
Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland, Aachen
Dr. med. Hans-Martin Reuter, Jena
Dr. med. Dorothea Reichert, Landau
Prof. Dr. med. Michael Roden, Düsseldorf
Prof. Dr. med. Erhard Siegel, Heidelberg
Prof. Dr. Annette Schürmann, Potsdam
Prof. Dr. Jochen Seufert, Freiburg
Prof. Dr. med. Anke Tönjes, Leipzig
Dr. med. Tobias Wiesner, Leipzig

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Hon.-Prof. Dr. Martin Merkel, Hamburg
Prof. Dr. Martin Pfohl, Düsseldorf

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie und Herz-Kreislauf-Forschung (DGK)

Prof. Dr. Nikolaus Marx, Aachen
Prof. Dr. Bernd Nowak, Frankfurt

Forschergruppe Diabetes e.V. München

Prof. Dr. Michael Hummel, Rosenheim