

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V) und

Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Tirzepatid (Diabetes mellitus Typ 2)

Vom 2. Mai 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tirzepatid (Mounjaro) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	12
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	22
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	25
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	25
2.4	Therapiekosten	25
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	45
3.	Bürokratiekostenermittlung	52
4.	Verfahrensablauf	52

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tirzepatid am 15. November 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 13. November 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Tirzepatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der

hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Tirzepatid nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tirzepatid (Mounjaro) gemäß Fachinformation

Mounjaro ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend eingestelltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung

- als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist,
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 02.05.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tirzepatid:

Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid),
- Metformin + Sitagliptin,
- Metformin + Empagliflozin,
- Metformin + Liraglutid

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- a2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel** zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tirzepatid:

- Metformin + Empagliflozin, oder
- Metformin + Liraglutid, oder
- Metformin + Dapagliflozin

- b1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln** zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die **keine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tirzepatid:

- Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin, oder
- Metformin + Empagliflozin + Liraglutid

- b2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln** zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die **keine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tirzepatid:

- Metformin + Empagliflozin + Liraglutid, oder
- Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid

- c1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln** zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die **eine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tirzepatid:

- Humaninsulin + Metformin

- c2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln** zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die **eine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tirzepatid:

- Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin, oder
- Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin, oder
- Humaninsulin + Metformin + Liraglutid

- d1) **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**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tirzepatid:

- Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))

- d2) **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**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tirzepatid:

- Eskalation der Insulintherapie: konventionelle Therapie (CT) bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT), jeweils in Kombination mit Metformin und Empagliflozin oder Dapagliflozin oder Liraglutid

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen sind folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen zugelassen: Alpha-Glukosidaseinhibitoren, Dipeptidyl-Peptidase-4(DPP-4)-Inhibitoren (Gliptine), Glinide, GLP-1-Rezeptoragonisten (Glutide / Inkretinmimetika), Metformin, SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine), Sulfonylharnstoffe und Insulin (Humaninsulin, Insulinanaloge).
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt in diesem Anwendungsgebiet als Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen vor:
 - Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013; Beschluss vom 16. Mai 2013),
 - Lixisenatid (Beschluss vom 5. September 2013),
 - Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013; Beschluss vom 15. Dezember 2016; Beschluss vom 1. Februar 2018),
 - Vildagliptin (Beschluss vom 1. Oktober 2013; Beschluss vom 21. Mai 2015),
 - Vildagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013),
 - Canagliflozin (Beschluss vom 4. September 2014),
 - Insulin degludec (Beschluss vom 16. Oktober 2014; Beschluss vom 20. August 2015; Beschluss vom 16. Mai 2019),
 - Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 5. Februar 2015),
 - Albiglutid (Beschluss vom 19. März 2015),
 - Insulin degludec/Liraglutid (Beschluss vom 15. Oktober 2015; Beschluss vom 4. Februar 2016),
 - Empagliflozin (Beschluss vom 1. September 2016),
 - Empagliflozin/Metformin (Beschluss vom 1. September 2016),

- Saxagliptin (Beschluss vom 15. Dezember 2016),
- Sitagliptin (Beschluss vom 15. Dezember 2016; Beschluss vom 22. März 2019),
- Sitagliptin/Metformin (Beschluss vom 15. Dezember 2016),
- Insulin glargin/Lixisenatid (Beschluss vom 16. August 2018; Beschluss vom 15. Oktober 2020),
- Ertugliflozin/Sitagliptin (Beschluss vom 01. November 2018),
- Empagliflozin/Linagliptin (Beschluss vom 22. November 2019),
- Dapagliflozin (Beschluss vom 19. Dezember 2019),
- Dapagliflozin/Metformin (Beschluss 19. Dezember 2019),
- Dulaglutid (Beschluss 16. Juli 2020),
- Semaglutid (Beschluss vom 15. April 2021),
- Ertugliflozin (Beschluss vom 19. Mai 2022).

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Es wird vorausgesetzt, dass eine Pharmakotherapie erst nach Versagen einer alleinigen Basistherapie (nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Diät, Bewegung etc.) begonnen und stets in Kombination mit dieser durchgeführt wird.

In allen im Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien wird die Arzneimitteltherapie mit Metformin als Standard in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 benannt. Es wird vorausgesetzt, dass die antidiabetische Therapie zunächst mit einer Metformin-Monotherapie begonnen wird.

Gemäß Leitlinienempfehlungen wird bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Monotherapie im Rahmen einer Therapie-Intensivierung durch ein weiteres Medikament die Gabe von Metformin fortgeführt. Insofern ist bei einem möglichen Verzicht auf ein Therapieregime mit Metformin darzulegen, inwiefern bei den Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Metformin nicht angezeigt war.

Auf Basis der Ergebnisse von kardiovaskulären Outcome Studien sowie der Empfehlungen der Leitlinie², aus denen hervorgeht, dass die belastbarsten Daten bei Diabetikern mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung gezeigt wurden, wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen Patientinnen und Patienten **mit und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung** unterschieden. Die Operationalisierung zur Definition der Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung sollte sich an in der medizinischen Wissenschaft allgemein anerkannten und etablierten Kriterien orientieren.

² Nationale Versorgungsleitlinie (NVL): Typ-2-Diabetes, Langfassung – Version 3.0, veröffentlicht am 15.05.2023
<https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-vers3-0.pdf>

In der **Patientengruppe a1** wird unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer und möglichen Risiken für Hypoglykämien eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der Wirkstoffe Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), Sitagliptin, Empagliflozin bzw. Liraglutid, jeweils als Zweifachkombination mit Metformin bestimmt.

Es kommen in der **Patientengruppe a1** die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als gleichermaßen zweckmäßig eingestuft werden. Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar und wird daher in Studien, gemäß bisherigen Beschlüssen im Bereich Diabetes mellitus Typ 2, als Komparator akzeptiert.

Für Sitagliptin in der Zweifachkombination mit Metformin liegen positive Studienergebnisse der Studien P803, HARMONY 3 und P024 vor. Für die Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin ergab sich gegenüber der im Beschluss zu Sitagliptin bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glimepirid bzw. Glipizid) für alle Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und wird daher in der **Patientengruppe a1** als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt.

Für die Zweifachkombination Empagliflozin mit Metformin ergab sich auf Basis der Studie 1245.28 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glimepirid) für alle Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und wird daher in der **Patientengruppe a1** als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt.

Des Weiteren ist Liraglutid in der Versorgung insbesondere bei insulin-naiven Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 etabliert; vor diesem Hintergrund wird Liraglutid in den **Patientengruppen a1 und b1** als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

Bei Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung liegt u.a. Evidenz aus kardiovaskulären Endpunktstudien zu Empagliflozin, Liraglutid und Dapagliflozin vor. Die Evidenz zu diesen Wirkstoffen wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens bzw. für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt:

Für Empagliflozin liegen positive Studienergebnisse der Studie EMPA-REG-Outcome bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in der Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln vor. Es ergab sich auf Basis der Studie EMPA-REG-Outcome ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Empagliflozin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde Empagliflozin daher bei diesen Patientenpopulationen jeweils für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt (**Patientengruppe a2, b2, c2, d2**).

Weiterhin liegt für Liraglutid der Rapid Report des IQWiG zur kardiovaskulären Langzeitstudie LEADER vor, in der sich Vorteile bei der Gesamtmortalität, bei

Schlaganfällen sowie dem kombinierten Endpunkt MACE bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung sowie bei Patientinnen und Patienten mit Niereninsuffizienz mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² zeigten. Auf Basis dieser positiven Studienergebnisse bei kardiovaskulären Endpunkten kam der G-BA zum Schluss, dass Liraglutid in der Kombinationstherapie mit einem anderen oder mehr blutzuckersenkenden Arzneimitteln für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren, als weitere Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzusehen ist (**Patientengruppe a2, b2, c2, d2**).

Zudem liegen für Dapagliflozin positive Studienergebnisse der Studie DECLARE-TIMI 58 bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 und mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko bzw. mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vor. Auf Basis der Studie DECLARE-TIMI 58 wurde ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln für Typ-2-Diabetikerinnen und Diabetiker mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko abgeleitet. In der Studie DECLARE-TIMI 58 waren neben Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko auch solche mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung umfasst. Sowohl bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit hohem kardiovaskulärem Risiko als auch bei solchen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung steht die Vermeidung eines kardiovaskulären Ereignisses im Vordergrund. Daher kam der G-BA zum Schluss, dass Dapagliflozin zusätzlich zu mindestens einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als zweckmäßig anzusehen ist (**Patientengruppe a2, b2, c2, d2**).

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen fehlen bislang hinreichend valide Langzeitsicherheitsdaten, oder ein Zusatznutzen konnte nicht belegt werden; diese werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Bei insulin-naiven Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht (**Patientengruppe b1, b2**), ist eine insulinfreie Mehrfachkombination bestehend aus Metformin und zwei weiteren der zuvor als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Wirkstoffe einzusetzen (b1: Empagliflozin, Liraglutid, Sitagliptin; b2: Empagliflozin, Dapagliflozin, Liraglutid). Bei der Hinzunahme eines dritten Wirkstoffs ist zu prüfen, ob dadurch eine ausreichende Blutzuckersenkung erreicht werden kann, oder der Beginn einer Insulintherapie in Erwägung zu ziehen ist.

Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt³.

Die Indikationsstellung für eine Insulintherapie sollte sorgfältig geprüft werden.

Eine Insulintherapie wird gemäß Leitlinie² in folgenden Situationen empfohlen: bei Nicht-Erreichen des individuellen Therapieziels trotz Intensivierung mit anderen

³ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131):837-853

Antidiabetika, bei metabolischen Entgleisungen, bei Gabe von diabetogenen Medikamenten (z.B. Glukokortikoide) sowie bei stark eingeschränkter Nierenfunktion. Dabei umfasst der Beginn der Insulintherapie die Gabe von Humaninsulin in Kombination mit Metformin (**Patientengruppe c1**) oder Humaninsulin in Kombination mit Metformin und einem weiteren der als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Wirkstoffe (Empagliflozin, Dapagliflozin, Liraglutid) (**Patientengruppe c2**), jeweils im Rahmen einer sogenannten basal unterstützten oralen Therapie (BOT).

Sofern bei insulinpflichtigen Patientinnen und Patienten, die eine BOT erhalten, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wird, empfiehlt die Leitlinie eine Eskalation der Insulintherapie, die im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie (CT, Mischinsulin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation der Patientinnen und Patienten erfolgen soll (**Patientengruppe d**). Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird daher in dieser Patientengruppe die Eskalation der Insulintherapie bestimmt.

Bei insulinpflichtigen Patientinnen und Patienten mit einem unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 liegen für Dulaglutid mit den Studien AWARD-4 (ohne Niereninsuffizienz) und AWARD-7 (bei moderater oder schwerer Niereninsuffizienz) positive Ergebnisse vor. Es wurde bei der entsprechenden Subpopulation der insulinpflichtigen Erwachsenen, ohne bzw. mit Niereninsuffizienz, jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet. Daher wird Dulaglutid für die Patientenpopulation der insulin-erfahrenen Patientinnen und Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung im Rahmen einer CT als ggf. zusätzliche Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt (**Patientengruppe d1**).

Zusätzlich zur CT kann ggf. die Gabe von Metformin oder Dulaglutid erfolgen (**Patientengruppe d1**).

Bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung stellt eine Behandlung mit Metformin plus Empagliflozin, Liraglutid oder Dapagliflozin die Standardtherapie dar. Gemäß Leitlinie wird empfohlen, im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie die Initialtherapie bestehend aus Metformin und jeweils Empagliflozin, Liraglutid oder Dapagliflozin fortzusetzen, sofern diese Therapie in Kombination mit Insulin gut vertragen wird. Folglich wird davon ausgegangen, dass dieses Patientenkollektiv in der Regel neben der konventionellen Insulintherapie (CT) bzw. intensivierten Insulintherapie (ICT), auch eine Therapie mit Metformin und Empagliflozin oder Dapagliflozin oder Liraglutid erhält (**Patientengruppe d2**).

Bei Patientinnen und Patienten, die Insulin erhalten, sollte regelmäßig geprüft werden, ob die Indikation für eine Insulintherapie noch besteht bzw. ob ggf. eine De-Eskalation der Insulintherapie möglich und angezeigt ist.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen fehlen bislang hinreichend valide Langzeitsicherheitsdaten, oder ein Zusatznutzen konnte nicht belegt werden; diese werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von Komorbiditäten bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, KHK, Nierenerkrankung, u.a.) und insbesondere bei Personen mit bestehender 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.

Für Insulin-Analoga bestehen nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder Vor- noch Nachteile gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich harter Endpunkte zu Insulin-Analoga vor. Bei der Nutzenbewertung wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulin-Analoga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulin-Analoga auf Humaninsulin gegeben ist. Der Zulassungsstatus der Insulinanaloga ist zu berücksichtigen. Studienergebnisse sind auf mögliche Effektmodifikationen durch die Art der eingesetzten Insuline zu untersuchen, sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt wurden.

Beim Kostenvergleich sind jedoch die Therapiekosten für Humaninsulin zu berücksichtigen, da dies als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde.

Bei Insulin glargin und Insulin lispro handelt es sich um Insulinanaloga, die zwar nicht explizit als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurden, aber diese Wirkstoffe werden dennoch unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage als geeignete Komparatoren akzeptiert.

Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es wird vorausgesetzt, dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden (fairer Vergleich der eingesetzten Antidiabetika, Dosierungen u.ä.).

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zum Zeitpunkt der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde die Teilpublikation der NVL – 2. Auflage, Version 1 aus dem Jahr 2021 zugrunde gelegt. In der besagten Version enthielt der Algorithmus der Insulintherapie (*Abbildung 7*) keinen Hinweis darauf, dass bei der Empfehlung zur Eskalation der Insulintherapie: *Kombination aus Basalinsulin und kurzwirksamen Insulin (ggf. als Mischinsulin) bzw. Intensivierte Insulintherapie*, die gleichzeitige Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor bzw. GLP-1-RA angezeigt ist.

Mit der Veröffentlichung der Langfassung der NVL – Version 3.0 aus dem Jahr 2023 hat die Leitliniengruppe bei der Empfehlung der Eskalation der Insulintherapie eine Klarstellung ergänzt. Demnach wird bei Patientinnen und Patienten, die initial nach Indikationsstellung zur medikamentösen Therapie eine Kombinationstherapie aus Metformin und einem SGLT-2-Inhibitor oder einem GLP-1-RA erhalten haben, empfohlen, diese Therapie in Kombination mit Insulin fortzusetzen, solange sie gut vertragen wird. Es wird daher davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in der Regel neben der konventionellen Insulintherapie (CT) bzw. intensivierten Insulintherapie (ICT), auch eine Therapie mit Metformin und Empagliflozin oder Dapagliflozin oder Liraglutid erhalten.

Aus diesem Grund sieht der G-BA es als sachgerecht an, die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientenpopulation d2 zu ändern. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird entsprechend bestimmt:

- Eskalation der Insulintherapie: konventionelle Therapie (CT) bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT), jeweils in Kombination mit Metformin und Empagliflozin oder Dapagliflozin oder Liraglutid.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tirzepatid wie folgt bewertet:

- a1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel** zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- a2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel** zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln** zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die **keine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln** zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die **keine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d1) 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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

- d2) 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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Patientengruppe a1)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurden keine Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Patientengruppe a2)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurden keine Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Patientengruppe b1)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimittel – ohne Insulin – keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurden keine Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Patientengruppe b2)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimittel – ohne Insulin – keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurden keine Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Patientengruppe c1)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimittel keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die erstmalig die Indikation für eine Insulintherapie besteht, wurden keine Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Patientengruppe c2)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimittel keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die erstmalig die Indikation für eine Insulintherapie besteht, wurden Daten einer Teilpopulation der Studie SURPASS-4 vorgelegt.

Studie SURPASS-4

SURPASS-4 ist eine offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie mit 4 parallelen Behandlungsarmen. In der Studie wurde die Gabe von Tirzepatid (*3 Arme, je 5 mg, 10 mg bzw. 15 mg pro Woche*) versus Insulin glargin (*1 Arm, U100*), jeweils zusätzlich zur bisherigen oralen blutzuckersenkenden Therapie, verglichen. Die vergleichende Behandlungsphase dauerte in der Studie 52 Wochen mit einer variablen Behandlungsphase von Woche 52 bis Woche 104.

Population der Studie SURPASS-4

Gemäß Einschlusskriterien sollten die Patientinnen und Patienten trotz einer mindestens 3-monatigen Behandlung mit 1 bis 3 oralen Antidiabetika in stabiler Dosierung einen HbA1c-Wert im Bereich 7,5 % bis 10,5 % zu Studieneinschluss aufweisen und ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sowie einen BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ haben. Ein erhöhtes Risiko für

kardiovaskuläre Ereignisse wurde operationalisiert als koronare Herzkrankheit; pAVK⁴ oder zerebrovaskuläre Erkrankung, jeweils mit atherosklerotischer Genese; chronische Nierenerkrankung oder Herzinsuffizienz (NYHA⁵ II – III) in Verbindung mit einem Alter von ≥ 50 Jahren. Ausschlusskriterien waren u.a. wie folgt definiert: Auftreten von Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von 2 Monaten vor Studieneinschluss, oder Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV.

Nach den o.g. Ein- und Ausschlusskriterien wurden insgesamt 2 002 Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 in die 4 Behandlungsarme randomisiert zugeteilt (*ca. je 330 Personen pro Tirzepatid-Arm versus 1 005 Personen im Insulin glargin-Arm*). Als bisherige Vortherapie waren ausschließlich Metformin, SGLT-2-Inhibitoren und/oder Sulfonylharnstoffe erlaubt.

Relevant für die frühe Nutzenbewertung ist die Teilpopulation der Erwachsenen, die als Vorbehandlung eine Kombinationstherapie bestehend aus Metformin und Empagliflozin bzw. Metformin und Dapagliflozin erhalten hatten. Daraus resultieren für die relevante Teilpopulation 107 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarmen mit Tirzepatid gegenüber 122 Personen im Vergleichsarm mit Insulin glargin. Bei etwa 90 % der Studienteilnehmenden lag eine kardiovaskuläre Erkrankung vor.

Behandlungsphase und zielwertbasierte Titration anhand Nüchternplasmaglukose-Werte

Während der Studie wurden 3 unterschiedliche Dosierungen von Tirzepatid untersucht: 5 mg, 10 mg und 15 mg. Die Zuteilung in die verschiedenen Tirzepatid-Arme mit unterschiedlicher Dosierung erfolgte zufällig per Randomisierung. Die Startdosis von Tirzepatid betrug für alle Interventionsarme 2,5 mg einmal wöchentlich für eine Dauer von 4 Wochen. Anschließend wurde die Startdosis nach einem Dosisescalationsschema alle 4 Wochen um 2,5 mg erhöht, bis die bei Randomisierung zugeteilte Erhaltungsdosis erreicht wurde. Bei Auftreten von intolerablen gastrointestinalen Symptomen unter Tirzepatid konnte in den ersten 24 Wochen während der Dosisescalationsphase die Erhaltungsdosis einmalig auf die nächstniedrigere Dosierung (5 mg oder 10 mg) verringert werden. Diese niedrigere Dosierung wurde dann im weiteren Studienverlauf fortgesetzt. Weitere patientenindividuelle Dosisanpassungen von Tirzepatid waren nicht vorgesehen.

Im Gegensatz dazu mussten die Studienteilnehmenden, die im Vergleichsarm mit Insulin glargin (U100) behandelt wurden, eine zielwertgerichtete Therapie mit einem Nüchternblutzucker-Zielwert von < 100 mg/dl anstreben. Dabei musste die Dosis von Insulin glargin nach einem vorgegebenen Titrationsschema kontinuierlich bis zu Woche 16 angepasst werden. Bei einem Nüchternblutzucker-Wert im Bereich 71 bis 99 mg/dl war keine Anpassung der Insulindosis erforderlich. Bei Werten > 99 mg/dl sollte laut Titrationprotokoll eine Dosiserhöhung von Insulin glargin erfolgen. Diese strikte Titration auf den Nüchternblutzucker-Zielwert von < 100 mg/dl war nur im Vergleichsarm vorgegeben.

Neben der Prüfmedikation wurden die oralen Antidiabetika aus der Vorbehandlung als antidiabetische Begleitmedikation in unveränderter Dosierung in allen Armen fortgesetzt. Für die Teilpopulation war dies die Zweifachkombination aus Metformin mit Empagliflozin bzw. Dapagliflozin. Mit Ausnahme der Prüfmedikation in den Interventionsarmen war hingegen der Einsatz von GLP-1-RA nicht erlaubt. Auch DPP-4-Inhibitoren u.a. waren nicht erlaubt.

⁴ pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

⁵ NYHA = New-York-Heart-Association-Klassen

Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL)² empfiehlt die Vereinbarung von patientenindividuellen HbA1c-Zielwerten. Dabei sollten verschiedene Faktoren wie Alter, körperlicher Zustand, Komorbiditäten, Diabetesdauer, Risiko von Hypoglykämien u. a. berücksichtigt werden. Abhängig von diesen persönlichen Faktoren profitieren Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 von unterschiedlichen Zielwerten. Dadurch bekommt die Individualisierung des HbA1c-Zielwertes einen hohen Stellenwert in der Diabetes-Behandlung.

In der Studie SURPASS-4 wurden hingegen keine patientenindividuellen HbA1c-Zielwerte vereinbart. Stattdessen mussten die Studienteilnehmenden in den Interventionsarmen auf die zufällig per Randomisierung zugeteilten festen Dosierungen von Tirzepatid eingestellt werden. Durch diese Vorgehensweise blieb die Empfehlung der Fachinformation von Tirzepatid unberücksichtigt, dass bei Bedarf nach Erreichen der 5 mg Erhaltungsdosis die Tirzepatid-Dosis in 2,5 mg-Schritten weiter erhöht werden kann. Demnach ist unklar, ob bei den Patientinnen und Patienten, die 10 mg bzw. 15 mg Tirzepatid erhielten, tatsächlich höhere Dosierungen medizinisch angezeigt waren. Auch die Durchführung der strikten zielwertgerichteten Titration von Insulin glargin im Vergleichsarm auf den vorgegebenen Nüchternblutzucker-Zielwert von < 100 mg/dl lässt sich mit dem Standardvorgehen in der deutschen Versorgungspraxis nicht vereinbaren. Diese vorgegebene Titration findet sich weder in der Fachinformation von Insulin glargin noch in den Empfehlungen der NVL wieder. Auch in den Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft werden als Orientierungsgröße⁶ für individuell zu vereinbare Therapieziele höhere Nüchternblutzucker-Zielwerte ab 100 bis 125 mg/dl angegeben.

Laut NVL² muss vor dem erstmaligen Beginn einer Insulintherapie zunächst die Indikation für eine Insulinbehandlung sorgfältig geprüft werden. Sofern Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 ihr individuelles Therapieziel mit einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie nicht erreichen und die Voraussetzungen für eine Insulin-Indikationsstellung nicht gegeben sind (*siehe o.g. Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie*), empfiehlt die NVL die Intensivierung durch ein zusätzliches oder alternatives Antidiabetikum (außer Insulin), für das positive Effekte auf patientenrelevante Endpunkte nachgewiesen wurden. In der Studie SURPASS-4 wurde vorab nicht geprüft, ob bei den Studienteilnehmenden, die dem Insulin glargin-Arm zugeteilt wurden, tatsächlich eine Insulintherapie medizinisch indiziert war. Aus diesem Grund kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern bei der relevanten Teilpopulation im Vergleichsarm eine Dreifach-Kombinationstherapie bestehend aus Metformin + Empagliflozin + Liraglutid oder Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid nicht besser angezeigt gewesen wäre.

Auch nach Beurteilung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten⁷ verbleiben weiterhin Unsicherheiten dahingehend, ob in der Studie SURPASS-4 tatsächlich eine leitlinienkonforme Therapie anhand patientenindividuell festgelegter Zielwerte erfolgte.

Insgesamt ist somit festzustellen, dass die Studie SURPASS-4 deutliche methodische Unsicherheiten aufweist.

Aufgrund der unterschiedlichen Therapieziele zwischen den Behandlungsgruppen mit einer strikten Insulin-Titration auf einen Nüchternblutzucker Wert von < 100 mg/dl, der ausschließlich im Vergleichsarm vorgegeben war, ist kein fairer Vergleich zwischen

⁶ Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. Diabetologie und Stoffwechsel 2023; 18(Suppl 2): S162-S217. <https://doi.org/10.1055/a-2076-0024>

⁷ Addendum (A24-32) zur Dossierbewertung (A23-11) des IQWiG zum Wirkstoff Tirzepatid

Interventions- und Kontrollarm gegeben. Auf Basis der Studie SURPASS-4 lassen sich daher keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten.

Zusammengenommen ist die Studie SURPASS-4 daher nicht für die frühe Nutzenbewertung geeignet. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientengruppe d1)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurden Daten der Studie SURPASS-6 vorgelegt.

Studie SURPASS-6

SURPASS 6 ist eine offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie mit 4 parallelen Behandlungsarmen. Die Studie untersucht den Vergleich von Tirzepatid (*3 Arme, je 5 mg, 10 mg bzw. 15 mg pro Woche*) jeweils in Kombination mit Insulin glargin und ggf. ($\pm$) Metformin gegenüber einer Kombination von Insulin glargin und Insulin lispro $\pm$ Metformin. Die Behandlungsphase dauerte 52 Wochen.

Population der Studie SURPASS-6

In die Studie SURPASS-6 wurden Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die trotz eines mindestens 90-tägigen Insulinregimes bestehend aus einem Basalinsulin in Kombination mit bis zu 2 oralen Antidiabetika (*Metformin, Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren*) einen HbA1c-Wert im Bereich von 7,5 % bis 11 % aufwiesen. Für einen Einschluss in die Studie musste zudem ein BMI von 23 bis 45 kg/m² vorliegen. Grundsätzlich konnten Erwachsene mit kardiovaskulären Erkrankungen oder hohem kardiovaskulärem Risiko teilnehmen. Explizit ausgeschlossen von der Studie waren Personen mit Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz im Zeitraum von 2 Monaten vor Einschluss, oder Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III oder IV.

Insgesamt wurden 1 428 Personen in die Studie eingeschlossen und den 4 Behandlungsarmen randomisiert zugeteilt (*ca. je 239 Personen pro Tirzepatid-Arm + Insulin glargin $\pm$ Metformin versus 711 Personen im Vergleichsarm mit Insulin glargin + Insulin lispro $\pm$ Metformin*).

Relevante Teilpopulation für die Patientengruppe d1

Relevant für die Bewertung der Patientenpopulation d1 ist der Anteil der Studienteilnehmenden, die zu Studienbeginn keine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung aufwiesen. Dieser Anteil lag bei 82 % der Gesamtstudienpopulation. Entsprechend erhielten 584 Personen das Basalinsulin mit Tirzepatid (*5 mg, 10 mg bzw. 15 mg*) während 587 Personen im Vergleichsarm mit Insulin glargin und Insulin lispro behandelt wurden.

Behandlungsphase und zielwertbasierte Titration anhand Nüchternblutzucker-Werte

Bis zu 10 Wochen vor Randomisierung erfolgte eine sogenannte Insulin-Optimierungsphase. Dabei mussten die Teilnehmenden, deren Insulinregime nicht aus Insulin glargin bestand, auf Insulin glargin (*U100*) umgestellt werden. Gleichzeitig musste die in der Vorbehandlung verabreichte orale antidiabetische Therapie mit Ausnahme von Metformin abgesetzt werden.

Mit Beginn der Studienbehandlung erfolgte bei allen randomisierten Patientinnen und Patienten eine Reduktion der Dosis von Insulin glargin um 30 %, um das Risiko von

Hypoglykämien zu reduzieren. Anschließend wurden Insulin glargin und Insulin lispro nach einem vordefinierten Schema titriert. Dabei wurde für alle Studienteilnehmenden ein Nüchternblutzucker-Zielwert von 100 bis 125 mg/dl angestrebt.

Analog wie in der oben beschriebenen Studie SURPASS-4 wurden in der Studie SURPASS-6 keine vorab definierten patientenindividuellen Therapieziele vereinbart, obwohl dies in den Leitlinien empfohlen wird (s.o.). Auch die Behandlung mit den unterschiedlichen Dosierungen von Tirzepatid erfolgte, wie in der Studie SURPASS-4, zufällig per Randomisierung. Es wurde dabei nicht vorab geprüft, welche Personen in den Interventionsarmen zweifelsohne Bedarf für höhere Tirzepatid-Dosierungen hatten. Trotz dieser Unsicherheiten werden die Daten der Teilpopulation d1 der Studie SURPASS-6 für die frühe Nutzenbewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – SURPASS-6, Patientenpopulation d1

Mortalität

Bei der Gesamtmortalität ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Diabetische Retinopathien

Bei dem Endpunkt „diabetische Retinopathien“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Für die Verbesserung um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Tirzepatid.

Myokardinfarkt

Bei dem Endpunkt Myokardinfarkt traten 4 Ereignisse im Vergleichsarm auf. Eine Effektschätzung ist nicht möglich.

Hospitalisierung aufgrund Angina pectoris bzw. Herzinsuffizienz

Bei den Endpunkten „Hospitalisierung aufgrund von Angina pectoris bzw. von Herzinsuffizienz“ trat jeweils im Vergleichsarm 1 Ereignis auf. Eine Effektschätzung ist nicht möglich.

Zerebrovaskuläre Morbidität

Beim Endpunkt „zerebrovaskuläre Morbidität“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Ergänzend dargestellte Endpunkte

HbA1c Änderung

Bei der Änderung im HbA1c-Wert von Studienbeginn an bis zu Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tirzepatid. Der Endpunkt „HbA1c“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.

Körpergewicht und BMI

Bei der Änderung des Körpergewichts und des BMI zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tirzepatid. Die Endpunkte Körpergewicht und BMI sind Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.

Lebensqualität

Short Form-36 Health Survey Version 2

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie SURPASS-6 mittels Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2) erhoben.

Beim SF-36 handelt es sich um ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus 8 Domänen und insgesamt 36 Fragen. In der Bewertung wurde die körperliche Summenskala (PCS) sowie die psychische Summenskala (MCS) des generischen Lebensqualitäts-Fragebogens SF-36v2 jeweils für die Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite zu Woche 52 herangezogen. Dies entspricht einer Veränderung um $\geq 9,7$ Punkte beim PCS bzw. $\geq 9,6$ Punkte beim MCS.

Für den körperlichen Summenscore (PCS) des SF-36v2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den psychischen Summenscore (MCS) des SF-36v2 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tirzepatid gegenüber dem Vergleichsarm.

Nebenwirkungen

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen Ergebnisse für die Gesamtrate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse sowie Daten zu spezifischen unerwünschten Ereignissen vor.

Gesamtraten

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tirzepatid gegenüber dem Vergleichsarm.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein Nachteil von Tirzepatid gegenüber dem Vergleichsarm.

Spezifische UE

Pankreatitis

Bei keiner der teilnehmenden Personen in der relevanten Teilpopulation traten während der Studie Pankreatitiden auf.

Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien

Zum Endpunkt „nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien“ liegen Ergebnisse sowohl zum Plasmaglukosegrenzwert von ≤ 54 mg/dl als auch < 70 mg/dl vor (*Letzteres wird ergänzend dargestellt*).

Für beide Operationalisierungen ergibt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Tirzepatid gegenüber dem Vergleichsarm.

Schwere Hypoglykämien

In der Studie SURPASS-6 wurden schwere Hypoglykämien über die SUE erhoben. Für diesen Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Tirzepatid gegenüber dem Vergleichsarm.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Beim Endpunkt „*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*“ (SOC), hier bei den PT Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö, zeigt sich jeweils statistisch signifikanter Nachteil von Tirzepatid gegenüber dem Vergleichsarm.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung der Patientenpopulation d1 liegen Daten einer Teilpopulation der Studie SURPASS-6 von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung vor. Verglichen wurde die Behandlung von Tirzepatid versus Insulin lispro, jeweils in Kombination mit Insulin glargin mit oder ohne Metformin bei insulin-erfahrenen Erwachsenen. Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen. Das Insulinregime im Vergleichsarm entspricht einer intensivierten Insulintherapie (ICT) gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie.

Es liegen Daten zu verschiedenen Endpunkten aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Für die erhobenen Endpunkte ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Tirzepatid in der Morbidität beim Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), in der Lebensqualität beim Endpunkt SF-36 im psychischen Summenscore und bei den Nebenwirkungen in den Gesamtraten der SUE. Gleichzeitig traten statistisch signifikante Nachteile von Tirzepatid gegenüber dem Vergleichsarm bei den Nebenwirkungen im Endpunkt Abbruch wegen UEs auf. Im Detail zeigen sich zudem bei den spezifischen UEs Vorteile bei der Vermeidung sowohl von schweren Hypoglykämien als auch von nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien und ein Nachteil bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö).

Für die übrigen Endpunkte, einschließlich bei der Lebensqualität im körperlichen Summenscore des SF-36, wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

In der Gesamtschau ergeben sich für Tirzepatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geringe positive Effekte. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird daher als gering eingestuft.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

In der Studie SURPASS-6 erfolgte ein offener Vergleich von Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin gegenüber Insulin glargin + Insulin lispro ± Metformin. Aufgrund des offenen Studiendesigns ergeben sich Einschränkungen, die die Aussagekraft der Ergebnisse minimieren. Darüber hinaus weist die Studie methodische Limitationen auf. Dazu zählen das Fehlen von patientenindividuellen vorab definierten Therapiezielen sowie Unsicherheiten hinsichtlich einer fachinformationskonformen Behandlung der Personen mit Tirzepatid, die per Randomisierung den Armen mit höheren Tirzepatid-Dosierungen zugeteilt wurden.

Insgesamt wird daher die Aussagesicherheit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

Patientengruppe d2)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurden Daten der Studie SURPASS-6 vorgelegt.

Studie SURPASS-6

Zur allgemeinen Beschreibung des Studiendesigns in Bezug auf die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie die Behandlung mit der Prüfmedikation wird auf die o.g. Ausführungen unter der Patientengruppe d1 verwiesen.

Relevante Teilpopulation für die Patientengruppe d2

Die relevante Teilpopulation für die Bewertung der Patientengruppe d2 umfasst Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung, deren Anteil bei 18 % der Gesamtstudienpopulation lag. Dies entsprach 133 Personen unter einer Tirzepatid-Behandlung versus 124 Personen, die eine intensivisierte Insulintherapie mit Insulin glargin und Insulin lispro erhielten.

Keine leitliniengerechte Behandlung der manifesten kardiovaskulären Erkrankung

Gemäß Einschlusskriterien konnten nur diejenigen Personen in die Studie aufgenommen werden, die in den bis zu 90 Tagen vor Randomisierung eine Kombinationstherapie aus Basalinsulin mit ausschließlich Metformin, Sulfonylharnstoffe oder DPP-4-Inhibitoren als Vortherapie erhielten. Entsprechend kamen keine Patientinnen und Patienten für einen Studieneinschluss infrage, die im Rahmen des vorherigen Insulinregimes zusätzlich eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-RA erhielten. Zudem waren in der Behandlungsphase grundsätzlich SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-RA nicht erlaubt. Dieses Vorgehen widerspricht den Leitlinienempfehlungen, die explizit zur antidiabetischen Behandlung bei Vorliegen einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung die Kombination aus Basalinsulin und Metformin zusammen mit einem SGLT-2-Inhibitor oder einem GLP-1-RA benennen. Auch die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst bei Erwachsenen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die als Insulinregime eine basal unterstützte orale Therapie (BOT) erhalten, die Hinzunahme von Empagliflozin, Dapagliflozin oder Liraglutid. Für diese Wirkstoffe wurden positive Effekte in der Vermeidung von Todesfällen bzw. von kardiovaskulären Ereignissen nachgewiesen.

Für eine korrekte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die relevante Teilpopulation wäre eine weitere Optimierung des Basalinsulins durch weitere Kombination mit den o. g. Wirkstoffen mit positivem Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse erforderlich gewesen. Auch die NVL² empfiehlt bei der Intensivierung von einem Basalinsulin hin zu einem Mischinsulin oder einer intensivierten Insulintherapie (ICT) die Kombinationstherapie aus Metformin und einem SGLT-2-Inhibitor oder einem GLP-1-RA im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie fortzuführen.

Die Tatsache, dass in der Studie SURPASS-6 eine unmittelbare Eskalation zu einer ICT ohne vorherige Optimierung durch Hinzunahme vom Empagliflozin, Dapagliflozin oder Liraglutid erfolgt ist, wird aufgrund der unsachgemäßen Behandlung der kardiovaskulären Erkrankung sowie des damit verbundenen hohen Hypoglykämie-Risikos grundsätzlich kritisch gesehen.

Insgesamt ist die Studie SURPASS-6 daher nicht für die frühe Nutzenbewertung der Patientengruppe d2 geeignet. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Vorliegend handelt es sich um die frühe Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Mounjaro mit dem Wirkstoff Tirzepatid zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2.

Im zu betrachtenden Anwendungsgebiet werden 4 Patientenpopulationen mit je zwei Subpopulationen umfasst.

Patientengruppe a1)

Für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid),
- Metformin + Sitagliptin,
- Metformin + Empagliflozin,
- Metformin + Liraglutid.

Es wurden keine Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientengruppe a2)

Für insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Metformin + Empagliflozin, oder
- Metformin + Liraglutid, oder
- Metformin + Dapagliflozin.

Es wurden keine Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientengruppe b1)

Für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin, oder

- Metformin + Empagliflozin + Liraglutid.

Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientengruppe b2)

Für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Metformin + Empagliflozin + Liraglutid, oder
- Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid.

Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientengruppe c1)

Für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Humaninsulin + Metformin.

Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientengruppe c2)

Für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin, oder
- Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin, oder
- Humaninsulin + Metformin + Liraglutid.

Es wurde eine Teilpopulation der Studie SURPASS-4 von Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vorgelegt. Verglichen wurde die Behandlung von Tirzepatid versus Insulin glargin, jeweils mit Metformin und einem SGLT-2-Inhibitor für 52 Wochen.

Die Studie SURPASS-4 weist methodische Unsicherheiten auf. Aufgrund unterschiedlicher Therapieziele zwischen den Behandlungsgruppen mit einer strikten Insulin-Titration auf einen Nüchternblutzucker Wert von < 100 mg/dl, der ausschließlich im Vergleichsarm vorgegeben war, ist insgesamt kein fairer Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollarm gegeben. Auf Basis der Studie SURPASS-4 lassen sich daher keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientengruppe d1)

Für 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, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT)).

Es wurde eine Teilpopulation der Studie SURPASS-6 von Patientinnen und Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung vorgelegt. Verglichen wurde die Behandlung von Tirzepatid versus Insulin lispro, jeweils mit Insulin glargin mit oder ohne Metformin für 52 Wochen.

Für Tirzepatid zeigen sich statistisch signifikante Vorteile gegenüber dem Vergleichsarm in der Morbidität beim Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), in der Lebensqualität beim Endpunkt SF-36 im psychischen Summenscore und bei den Nebenwirkungen in der Gesamtrate der SUE sowie bei der Vermeidung von schweren Hypoglykämien und nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien. Gleichzeitig traten statistisch signifikante Nachteile von Tirzepatid gegenüber dem Vergleichsarm bei den Nebenwirkungen beim Endpunkt Abbruch wegen UEs und bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) auf. Für die übrigen Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt wird für Tirzepatid in der Patientengruppe d1 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

Patientengruppe d2)

Für 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, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Eskalation der Insulintherapie: konventionelle Therapie (CT) bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT), jeweils in Kombination mit Metformin und Empagliflozin oder Dapagliflozin oder Liraglutid.

Es wurde eine Teilpopulation der Studie SURPASS-6 von Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vorgelegt. Verglichen wurde die Behandlung von Tirzepatid versus Insulin lispro, jeweils mit Insulin glargin mit oder ohne Metformin für 52 Wochen.

Gemäß Einschlusskriterien kamen keine Personen für die Studie infrage, die im Rahmen des vorherigen Insulinregimes zusätzlich eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-RA erhielten. Zudem waren in der Behandlungsphase grundsätzlich SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-RA nicht erlaubt. Dieses Vorgehen widerspricht den Leitlinienempfehlungen hinsichtlich der Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Auch gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie wird erwartet, dass dieses Patientenkollektiv eine Behandlung mit Empagliflozin, Dapagliflozin oder Liraglutid erhält. Auf Basis der Studie SURPASS-6 lassen sich daher für die Patientengruppe d2 keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, in Anlehnung an die Angaben im vorangegangenen Beschluss im vorliegenden Anwendungsgebiet, zugrunde gelegt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Mounjaro (Wirkstoff: Tirzepatid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. März 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_de.pdf

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten (u.a. Tirzepatid) wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patientinnen und Patienten sollten über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert und die Therapie ggf. geändert werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2024).

Behandlungsdauer und Verbrauch

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten bzw. Einzeldosen ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Für Tirzepatid beträgt die Anfangsdosis 2,5 mg einmal täglich. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis auf 5 mg einmal täglich erhöht werden. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt laut Fachinformation 5 mg, 10 mg oder 15 mg.

Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen auf bis zu 3 000 mg Metformin täglich möglich; die Gesamttagesdosis wird in der Regel auf 2 - 3 Dosen verteilt. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1 000 mg Metformin/Tablette zugrunde gelegt.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 – 3,5 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 mg Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Es wird für die Berechnung eine Wirkstärke von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden können.

Die Therapie mit Glimepirid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika soll mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen und in Abhängigkeit von der anzustrebenden Stoffwechsellaage schrittweise bis zur maximal verträglichen Tagesdosis erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg, jedoch stellt sich laut Fachinformation mit Glimepirid Dosen über 4 mg pro Tag nur in Einzelfällen eine Verbesserung der Wirkung ein.

Die empfohlene Dosis für Sitagliptin beträgt 100 mg einmal täglich.

Die tägliche Anfangsdosis von Liraglutid beträgt 0,6 mg; nach einer Woche wird diese auf 1,2 mg erhöht. Laut Fachinformation können Patientinnen und Patienten ggf. von einer weiteren Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Die entsprechende Dosis von Liraglutid wird täglich subkutan injiziert (Fertigpen).

Für Empagliflozin wird eine Anfangsdosierung von 10 mg einmal täglich als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin empfohlen. Bei unzureichender Stoffwechseleinstellung kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Für die Kostendarstellung werden daher beide Wirkstärken berücksichtigt.

Bei Dapagliflozin beträgt die empfohlene Dosis 10 mg einmal täglich.

Für Dulaglutid wird im Rahmen einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln eine Dosis von 1,5 mg einmal wöchentlich empfohlen, die bis zu einer Höchstdosis von 4,5 mg einmal wöchentlich erhöht werden kann.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise der Patientin / des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus für Humaninsulin (NPH-Insulin bzw. Mischinsulin) als „1 – 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patientinnen und Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation⁸ liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 – 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 – 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patientin /Patient zugrunde gelegt.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,7 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021“ angenommen⁹.

⁸ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: Juli 2020.

⁹ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 77,7 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Behandlungsdauer:

- a1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tirzepatid	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ¹⁰ :				
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Glibenclamid	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Sitagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Sitagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

¹⁰ Exemplarisch für die Kombination von Tirzepatid mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel werden als mögliche Kombinationspartner Metformin, Glibenclamid, Glimepirid, Sitagliptin und Empagliflozin dargestellt.

- a2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tirzepatid	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ¹¹ :				
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Dapagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Dapagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

¹¹ Exemplarisch für die Kombination von Tirzepatid mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel werden als mögliche Kombinationspartner Metformin, Empagliflozin und Dapagliflozin dargestellt.

- b1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tirzepatid	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ¹² :				
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Sitagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Sitagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

¹² Exemplarisch für die Kombination von Tirzepatid mit zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln werden als mögliche Kombinationspartner Metformin, Sitagliptin und Empagliflozin dargestellt.

- b2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln** zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die **keine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tirzepatid	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ¹³ :				
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Dapagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Dapagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

¹³ Exemplarisch für die Kombination von Tirzepatid mit zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln werden als mögliche Kombinationspartner Metformin und Empagliflozin bzw. Metformin und Dapagliflozin dargestellt.

- c1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tirzepatid	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ¹⁴ :				
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365

¹⁴ Exemplarisch für die Anwendung bei Diabetikern mit erstmaliger Indikation für eine Insulintherapie ist die Kombination von Tirzepatid mit Humaninsulin (NPH-Insulin) mit und ohne Metformin im Rahmen einer basal unterstützten oralen Therapie (BOT) dargestellt.

- c2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tirzepatid	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ¹⁵ :				
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Dapagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365

¹⁵ Exemplarisch für die Anwendung bei Typ-2-Diabetikern mit erstmaliger Indikation für eine Insulintherapie ist die Kombination von Tirzepatid mit Humaninsulin (NPH-Insulin) und mit Metformin im Rahmen einer basal unterstützten oralen Therapie (BOT) dargestellt.

- d1) **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**

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tirzepatid	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ¹⁶ :				
<u>Metformin</u>	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u> Mischinsulin	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Dulaglutid	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u> Mischinsulin	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT)</u> Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Humaninsulin (Bolusinsulin)	kontinuierlich, 3 x täglich	365	1	365

¹⁶ Exemplarisch für die Kombination von Tirzepatid mit Insulin im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie, hier bei einer konventionellen Insulintherapie, wird die Kombination mit Mischinsulin dargestellt.

- d2) **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**

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tirzepatid	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels ¹⁷ :				
<u>Metformin</u>	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u> Mischinsulin	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Dapagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u> Mischinsulin	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT)</u> Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Humaninsulin (Bulusinsulin)	kontinuierlich, 3 x täglich	365	1	365

¹⁷ Exemplarisch für die Kombination von Tirzepatid mit Insulin im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie, hier bei einer konventionellen Insulintherapie, wird die Kombination mit Mischinsulin und Metformin dargestellt.

Verbrauch:

- a1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem**

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Person/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Person/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tirzepatid	5 mg – 15 mg	5 mg – 15 mg	1 x 5 mg – 1 x 15 mg	52,1 52,1	52,1 x 5 mg – 52,1 x 15 mg
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels:					
Metformin	500 mg - 1000 mg	1000 mg - 3000 mg	1 x 1000 mg - 3 x 1000 mg	365 365	365,0 x 1000 mg - 1095,0 x 1000 mg
Glibenclamid	1,75 mg – 7 mg /3,5 mg	1,75 mg - 10,5 mg	0,5 x 3,5 mg - 3 x 3,5 mg	365 365	182,5 x 3,5 mg - 1095,0 x 3,5 mg
Glimepirid	1 mg - 6 mg	1 mg - 6 mg	1 x 1 mg - 1 x 6 mg	365,0 365,0	365,0 x 1 mg - 365,0 x 6 mg
Sitagliptin	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365,0	365,0 x 100 mg
Empagliflozin	10 mg - 25 mg	10 mg - 25 mg	1 x 10 mg - 1 x 25 mg	365,0 365,0	365,0 x 10mg - 365,0 x 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Metformin	500 mg - 1000 mg	1000 mg - 3000 mg	1 x 1000 mg - 3 x 1000 mg	365,0 365,0	365,0 x 1000 mg - 1095,0 x 1000 mg
Glibenclamid	1,75 mg - 7 mg /3,5 mg	1,75 mg - 10,5 mg	0,5 x 3,5 mg - 3 x 3,5 mg	365,0 365,0	182,5 x 3,5 mg - 1095,0 x 3,5 mg
Glimepirid	1 mg - 6 mg	1 mg - 6 mg	1 x 1 mg - 1 x 6 mg	365,0 365,0	365,0 x 1 mg - 365,0 x 6 mg
Sitagliptin	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365,0	365,0 x 100 mg
Empagliflozin	10 mg - 25 mg	10 mg - 25 mg	1 x 10 mg - 1 x 25 mg	365,0 365,0	365,0 x 10 mg - 365,0 x 25 mg
Liraglutid ¹⁸	1,2 mg - 1,8 mg	1,2 mg - 1,8 mg	1 x 1,2 mg - 1 x 1,8 mg	365,0 365,0	365,0 x 1,2 mg - 365,0 x 1,8 mg

¹⁸ Jeder Fertigpen enthält gemäß Fachinformation 18 mg Liraglutid in 3 ml Lösung, entsprechend 10 – 15 Einzeldosen. Es sind Packungen mit 2, 5 und 10 Fertigpens erhältlich.

a2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Person/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Person/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tirzepatid	5 mg – 15 mg	5 mg – 15 mg	1 x 5 mg – 1 x 15 mg	52,1 52,1	52,1 x 5 mg – 52,1 x 15 mg
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels:					
Metformin	500 mg – 1000 mg	1000 mg - 3000 mg	1 x 1000 mg - 3 x 1000 mg	365,0 365,0	365,0 x 1000 mg - 1095,0 x 1000 mg
Empagliflozin	10 mg – 25 mg	10 mg– 25 mg	1 x 10 mg – 1 x 25 mg	365,0 365,0	365,0 x 10 mg – 365,0 x 25 mg
Dapagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365,0 x 10 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Metformin	500 mg – 1000 mg	1000 mg - 3000 mg	1 x 1000 mg - 3 x 1000 mg	365,0 365,0	365,0 x 1000 mg - 1095,0 x 1000 mg
Empagliflozin	10 mg – 25 mg	10 mg– 25 mg	1 x 10 mg – 1 x 25 mg	365,0 365,0	365,0 x 10 mg - 365,0 x 25 mg
Liraglutid ¹⁸	1,2 mg - 1,8 mg	1,2 mg - 1,8 mg	1 x 1,2 mg - 1 x 1,8 mg	365,0 365,0	365,0 x 1,2 mg - 365,0 x 1,8 mg
Dapagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365,0 x 10 mg

- b1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Person/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Person/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tirzepatid	5 mg – 15 mg	5 mg – 15 mg	1 x 5 mg – 1 x 15 mg	52,1 52,1	52,1 x 5 mg – 52,1 x 15 mg
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels:					
Metformin	500 mg – 1000 mg	1000 mg - 3000 mg	1 x 1000 mg - 3 x 1000 mg	365,0 365,0	365,0 x 1000 mg - 1095,0 x 1000 mg
Sitagliptin	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365,0	365,0 x 100 mg
Empagliflozin	10 mg – 25 mg	10 mg– 25 mg	1 x 10 mg – 1 x 25 mg	365,0 365,0	365,0 x 10 mg – 365,0 x 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Metformin	500 mg – 1000 mg	1000 mg - 3000 mg	1 x 1000 mg - 3 x 1000 mg	365,0 365,0	365,0 x 1000 mg - 1095,0 x 1000 mg
Sitagliptin	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365,0	365,0 x 100 mg
Empagliflozin	10 mg – 25 mg	10 mg– 25 mg	1 x 10 mg – 1 x 25 mg	365,0 365,0	365,0 x 10 mg – 365,0 x 25 mg
Liraglutid ¹⁸¹⁸	1,2 mg - 1,8 mg	1,2 mg - 1,8 mg	1 x 1,2 mg - 1 x 1,8 mg	365,0 365,0	365,0 x 1,2 mg - 365,0 x 1,8 mg

- b2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Person/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Person/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tirzepatid	5 mg – 15 mg	5 mg – 15 mg	1 x 5 mg – 1 x 15 mg	52,1 52,1	52,1 x 5 mg – 52,1 x 15 mg
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels:					
Metformin	500 mg – 1000 mg	1000 mg - 3000 mg	1 x 1000 mg - 3 x 1000 mg	365,0 365,0	365,0 x 1000 mg - 1095,0 x 1000 mg
Empagliflozin	10 mg – 25 mg	10 mg– 25 mg	1 x 10 mg – 1 x 25 mg	365,0 365,0	365,0 x 10 mg – 365,0 x 25 mg
Dapagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365,0 x 10 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Metformin	500 mg – 1000 mg	1000 mg - 3000 mg	1 x 1000 mg - 3 x 1000 mg	365,0 365,0	365,0 x 1000 mg - 1095,0 x 1000 mg
Empagliflozin	10 mg – 25 mg	10 mg– 25 mg	1 x 10 mg – 1 x 25 mg	365,0 365,0	365,0 x 10 mg – 365,0 x 25 mg
Liraglutid ¹⁸⁸	1,2 mg - 1,8 mg	1,2 mg - 1,8 mg	1 x 1,2 mg - 1 x 1,8 mg	365,0 365,0	365,0 x 1,2 mg - 365,0 x 1,8 mg
Dapagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365,0 x 10 mg

- c1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Person/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Person/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tirzepatid	5 mg – 15 mg	5 mg – 15 mg	1 x 5 mg – 1 x 15 mg	52,1 52,1	52,1 x 5 mg – 52,1 x 15 mg
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels:					
Metformin	500 mg – 1000 mg	1000 mg - 3000 mg	1 x 1000 mg - 3 x 1000 mg	365,0 365,0	365,0 x 1000 mg - 1095,0 x 1000 mg
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,5 - 1 I.E. / kg KG	38,85 - 77,7 I.E.	1 x 38,85 I.E. - 1 x 77,7 I.E.	365 365	14180,25 I.E. - 28360,5 I.E.
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Metformin	500 mg – 1000 mg	1000 mg - 3000 mg	1 x 1000 mg - 3 x 1000 mg	365,0 365,0	365,0 x 1000 mg - 1095,0 x 1000 mg
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,5 - 1 I.E. / kg KG	38,85 - 77,7 I.E.	1 x 38,85 I.E. - 1 x 77,7 I.E.	365 365	14180,25 I.E. - 28360,5 I.E.

- c2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht**

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Person/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Person/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tirzepatid	5 mg – 15 mg	5 mg – 15 mg	1 x 5 mg – 1 x 15 mg	52,1 52,1	52,1 x 5 mg – 52,1 x 15 mg
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels:					
Metformin	500 mg – 1000 mg	1000 mg - 3000 mg	1 x 1000 mg - 3 x 1000 mg	365,0 365,0	365,0 x 1000 mg - 1095,0 x 1000 mg
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,5 - 1 I.E. / kg KG	38,85 - 77,7 I.E.	1 x 38,85 I.E. - 1 x 77,7 I.E.	365 365	14180,25 I.E. - 28360,5 I.E.
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Metformin	500 mg – 1000 mg	1000 mg - 3000 mg	1 x 1000 mg - 3 x 1000 mg	365,0 365,0	365,0 x 1000 mg - 1095,0 x 1000 mg
Empagliflozin	10 mg – 25 mg	10 mg– 25 mg	1 x 10 mg – 1 x 25 mg	365,0 365,0	365,0 x 10 mg – 365,0 x 25 mg
Liraglutid ¹⁸	1,2 mg - 1,8 mg	1,2 mg - 1,8 mg	1 x 1,2 mg - 1 x 1,8 mg	365,0 365,0	365,0 x 1,2 mg - 365,0 x 1,8 mg
Dapagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365,0 x 10 mg
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,5 - 1 I.E. / kg KG	38,85 - 77,7 I.E.	1 x 38,85 I.E. - 1 x 77,7 I.E.	365 365	14180,25 I.E. - 28360,5 I.E.

- d1) **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**

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Person/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Person/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tirzepatid	5 mg – 15 mg	5 mg – 15 mg	1 x 5 mg – 1 x 15 mg	52,1 52,1	52,1 x 5 mg – 52,1 x 15 mg
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels:					
Metformin	500 mg - 1000 mg	1000 mg - 3000 mg	1 x 1000 mg - 3 x 1000 mg	365,0 365,0	365,0 x 1000 mg - 1095,0 x 1000 mg
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u>	0,5 I.E. -	38,85 I.E. -	1 x 38,85 I.E. -	365,0	14180,25 I.E. –
Mischinsulin	1,0 I.E. / kg KG	77,7 I.E.	1 x 77,7 I.E.	365,0	28360,5 I.E.
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Metformin	500 mg - 1000 mg	1000 mg - 3000 mg	1 x 1000 mg - 3 x 1000 mg	365,0 365,0	365,0 x 1000 mg - 1095,0 x 1000 mg
Dulaglutid	1,5 mg - 4,5 mg	1,5 mg - 4,5 mg	1 x 1,5 mg - 1 x 4,5 mg	52,1 52,1	52,1 x 1,5 mg - 52,1 x 4,5 mg
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u>	0,5 I.E. -	38,85 I.E. -	1 x 38,85 I.E. -	365,0	14180,25 I.E. –
Mischinsulin	1,0 I.E. / kg KG	77,7 I.E.	1 x 77,7 I.E.	365,0	28360,5 I.E.
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT)</u>					
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,2 - 0,6 I.E. / kg KG	15,54 - 46,62 I.E.	1 x 15,54 I.E. - 1 x 46,62 I.E.	365 365	5672,1 I.E. - 17 016,3 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,2 - 0,6 I.E. / kg KG	15,54 - 46,62 I.E.	1 x 15,54 I.E. - 1 x 46,62 I.E.	365 365	5672,1 I.E. - 17 016,3 I.E.

d2) **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**

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Person/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Person/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tirzepatid	5 mg – 15 mg	5 mg – 15 mg	1 x 5 mg – 1 x 15 mg	52,1 52,1	52,1 x 5 mg – 52,1 x 15 mg
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels:					
Metformin	500 mg – 1000 mg	1000 mg - 3000 mg	1 x 1000 mg - 3 x 1000 mg	365,0 365,0	365,0 x 1000 mg - 1095,0 x 1000 mg
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u>	0,5 I.E. -	38,85 I.E. -	1 x 38,85 I.E. -	365,0	14180,25 I.E. –
Mischinsulin	1,0 I.E. / kg KG	77,7 I.E.	1 x 77,7 I.E.	365,0	28360,5 I.E.
zweckmäßige Vergleichstherapie					
Metformin	500 mg – 1000 mg	1000 mg - 3000 mg	1 x 1000 mg - 3 x 1000 mg	365,0 365,0	365,0 x 1000 mg - 1095,0 x 1000 mg
Empagliflozin	10 mg – 25 mg	10 mg– 25 mg	1 x 10 mg – 1 x 25 mg	365,0 365,0	365,0 x 10 mg – 365,0 x 25 mg
Liraglutid ¹⁸	1,2 mg - 1,8 mg	1,2 mg - 1,8 mg	1 x 1,2 mg - 1 x 1,8 mg	365,0 365,0	365,0 x 1,2 mg - 365,0 x 1,8 mg
Dapagliflozin	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365,0	365,0 x 10 mg
<u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u>	0,5 I.E. -	38,85 I.E. -	1 x 38,85 I.E. -	365,0	14180,25 I.E. –
Mischinsulin	1,0 I.E. / kg KG	77,7 I.E.	1 x 77,7 I.E.	365,0	28360,5 I.E.
<u>Intensivierte Insulintherapie (ICT)</u>					
Humaninsulin (NPH-Insulin)	0,2 - 0,6 I.E. / kg KG	15,54 - 46,62 I.E.	1 x 15,54 I.E. - 1 x 46,62 I.E.	365 365	5672,1 I.E. - 17 016,3 I.E.
Humaninsulin (Bolusinsulin)	0,2 - 0,6 I.E. / kg KG	15,54 - 46,62 I.E.	1 x 15,54 I.E. - 1 x 46,62 I.E.	365 365	5672,1 I.E. - 17 016,3 I.E.

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Glibenclamid und Glimepirid, Humaninsulin und Mischinsulin jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Im Fall einer konventionellen Insulintherapie wurden die Kosten für Mischinsulin (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30 % Normalinsulin zu 70 % Basalinsulin) zugrunde gelegt.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tirzepatid 5 mg	4 ILO	259,48 €	2,00 €	13,74 €	234,74 €
Tirzepatid 15 mg	4 ILO	345,50 €	2,00 €	18,50 €	325,00 €
ggf + Dapagliflozin 10 mg	98 FTA	239,30 €	2,00 €	0,00 €	237,30 €
ggf + Empagliflozin 10 mg	100 FTA	244,39 €	2,00 €	12,90 €	229,49 €
ggf + Empagliflozin 25 mg	100 FTA	192,67 €	2,00 €	10,04 €	180,63 €
ggf. + Glibenclamid 3,5 mg ¹⁹	180 TAB	15,27 €	2,00 €	0,31 €	12,96 €
ggf. + Glimepirid 1 mg ¹⁹	180 TAB	17,21 €	2,00 €	0,47 €	14,74 €
ggf. + Glimepirid 6 mg ¹⁹	180 TAB	82,86 €	2,00 €	5,66 €	75,20 €
ggf. + Metformin 1 000 mg ¹⁹	180 FTA	19,11 €	2,00 €	0,62 €	16,49 €
ggf. + Sitagliptin 100 mg	98 FTA	29,10 €	2,00 €	0,84 €	26,26 €
ggf. + Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹⁹	3000 I.E.	89,98 €	2,00 €	6,22 €	81,76 €
ggf. + <u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u> Mischinsulin ¹⁹	3000 I.E.	89,98 €	2,00 €	6,22 €	81,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dapagliflozin 10 mg	98 FTA	239,30 €	2,00 €	0,00 €	237,30 €

¹⁹ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Dulaglutid 1,5 mg	12 ILO	287,75 €	2,00 €	15,30 €	270,45 €
Dulaglutid 4,5 mg	12 ILO	287,75 €	2,00 €	15,30 €	270,45 €
Empagliflozin 10 mg	100 FTA	244,39 €	2,00 €	12,90 €	229,49 €
Empagliflozin 25 mg	100 FTA	192,67 €	2,00 €	10,04 €	180,63 €
Glibenclamid 3,5 mg ¹⁹	180 TAB	15,27 €	2,00 €	0,31 €	12,96 €
Glimepirid 1 mg ¹⁹	180 TAB	17,21 €	2,00 €	0,47 €	14,74 €
Glimepirid 6 mg ¹⁹	180 TAB	82,86 €	2,00 €	5,66 €	75,20 €
Liraglutid 18 mg	100 – 150 ED	660,82 €	2,00 €	35,96 €	622,86 €
Metformin 1 000 mg ¹⁹	180 FTA	19,11 €	2,00 €	0,62 €	16,49 €
Sitagliptin 100 mg	98 FTA	29,10 €	2,00 €	0,84 €	26,26 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹⁹	3000 I.E.	89,98 €	2,00 €	6,22 €	81,76 €
Mischinsulin ¹⁹	3000 I.E.	89,98 €	2,00 €	6,22 €	81,76 €
Humaninsulin (Bolusinsulin) ¹⁹	3000 I.E.	89,98 €	2,00 €	6,22 €	81,76 €
Abkürzungen: ED = Einzeldosen; FTA = Filmtabletten; I.E. = Internationale Einheiten; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Tab: 15. April 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Packung ²⁰	Anzahl	Verbrauch/Jahr
Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzucker-teststreifen	15,95 €	1 - 3 x täglich	365,0 – 1095,0
	Lanzetten	4,20 €	1 – 3 x täglich	365,0 – 1095,0
	Einmal-nadeln	13,00 €	1 - 2 x täglich	365,0 – 730,0
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin)	Blutzucker-teststreifen	15,95 €	1 - 3 x täglich	365,0 – 1095,0
	Lanzetten	4,20 €	1 – 3 x täglich	365,0 – 1095,0
	Einmal-nadeln	13,00 €	1 - 2 x täglich	365,0 – 730,0
Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Packung ²⁰	Anzahl	Verbrauch/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	Blutzucker-teststreifen	15,95 €	1 - 3 x täglich	365,0 – 1095,0
	Lanzetten	4,20 €	1 – 3 x täglich	365,0 – 1095,0
	Einmal-nadeln	13,00 €	1 - 2 x täglich	365,0 – 730,0
Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin)	Blutzucker-teststreifen	15,95 €	1 - 3 x täglich	365,0 – 1095,0
	Lanzetten	4,20 €	1 – 3 x täglich	365,0 – 1095,0
	Einmalnadeln	13,00 €	1 - 2 x täglich	365,0 – 730,0
Intensivierte konventionelle Insulintherapie	Blutzucker-teststreifen	15,95 €	4 – 6 x täglich	1 460 – 2 190
	Lanzetten	4,20 €	4 – 6 x täglich	1 460 – 2 190
	Einmal-nadeln	13 €	4 – 5 x täglich	1 460 – 1 825
Liraglutid	Einmal-nadeln	13 €	1 x täglich	365

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem

²⁰ Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 15. April 2024.

bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder

- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Kombination zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformation zu Tirzepatid (Mounjaro); Mounjaro®; Stand: Dezember 2023

- a2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Kombination zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformation zu Tirzepatid (Mounjaro); Mounjaro®; Stand: Dezember 2023

- b1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das

bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Kombination zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformation zu Tirzepatid (Mounjaro); Mounjaro®; Stand: Dezember 2023

- b2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Kombination zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformation zu Tirzepatid (Mounjaro); Mounjaro®; Stand: Dezember 2023

- c1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Kombination zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformation zu Tirzepatid (Mounjaro); Mounjaro®; Stand: Dezember 2023

- c2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Kombination zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformation zu Tirzepatid (Mounjaro); Mounjaro®; Stand: Dezember 2023

- d1) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Kombination zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformation zu Tirzepatid (Mounjaro); Mounjaro®; Stand: Dezember 2023

- d2) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Kombination zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformation zu Tirzepatid (Mounjaro); Mounjaro®; Stand: Dezember 2023

Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Januar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Januar 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 13. November 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tirzepatid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. November 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Tirzepatid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 7. Februar 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. März 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 25. März 2024 statt.

Mit Schreiben vom 26. März 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 15. April 2024 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der

Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. April 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Januar 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	25. Januar 2022	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. März 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. März 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	3. April 2024 16. April 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Mai 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 2. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken