

Tirzepatid (Diabetes mellitus Typ 2)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue background that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-112

Version: 1.0

Stand: 07.02.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1718

DOI: 10.60584/A23-112

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tirzepatid (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.11.2023

Interne Projektnummer

A23-112

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-112>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tirzepatid (Diabetes mellitus Typ 2); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-112>.

Schlagwörter

Tirzepatid, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung, NCT03730662, NCT04537923

Keywords

Tirzepatide, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment, NCT03730662, NCT04537923

Medizinisch-fachliche Beratung

- Wolfgang Kerner, Klinikum Karlsburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 2 Personen beantwortet.

Das IQWiG dankt den Betroffenen und der Deutschen Diabetes Föderation e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffenen sowie die Deutsche Diabetes Föderation e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Barbara Spix
- Teresa Labahn
- Katharina Frangen
- Sabine Ostlender
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Ulrike Seay
- Dorothea Sow

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Tirzepatid 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.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tirzepatid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.11.2023 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt,

der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A-D, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A-D, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Kerner, Wolfgang	ja	ja	nein	ja	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.20
I 3 Fragestellungen 1-4: Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit 1 bzw. 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (ohne bzw. mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)	I.24
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.24
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.24
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.25
I 4 Fragestellung 5: Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen eine Indikation zur Insulintherapie vorliegt (ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung).....	I.26
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.26
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.26
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.27
I 5 Fragestellung 6: Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen eine Indikation zur Insulintherapie vorliegt (mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)	I.28
I 5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.28
I 5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.32
I 5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.32
I 6 Fragestellungen 7 und 8: Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (ohne bzw. mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)	I.34
I 6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.34
I 6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.38
I 6.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.38

I 7	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.40
I 8	Literatur.....	I.44
I Anhang A	Suchstrategien.....	I.46
I Anhang B	Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie SURPASS-4	I.47
I Anhang C	Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie SURPASS-6	I.50
I Anhang D	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.55

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tirzepatid	I.6
Tabelle 3: Tirzepatid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.16
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tirzepatid	I.20
Tabelle 5: Tirzepatid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.40
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid vs. Insulin glargin	I.47
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid vs. Insulin glargin.....	I.48
Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin.....	I.50
Tabelle 9: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin	I.52

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMI	Body-Mass-Index
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glukagon-like Peptide 1
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT2	Sodium dependent Glucose Transporter-2 (Natrium/Glukose-Cotransporter-2)

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tirzepatid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.11.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit unzureichend eingestelltem Diabetes mellitus Typ 2 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.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen. Der G-BA benennt keine separate Fragestellung für Tirzepatid als Monotherapie, weil er davon ausgeht, dass nur ein geringer Anteil von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation aufweist.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tirzepatid (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none">▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)^c,▪ Metformin + Sitagliptin,▪ Metformin + Empagliflozin,▪ Metformin + Liraglutid

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tirzepatid (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
2	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Empagliflozin, oder ▪ Metformin + Liraglutid, oder ▪ Metformin + Dapagliflozin
3	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin, oder ▪ Metformin + Empagliflozin + Liraglutid
4	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Empagliflozin + Liraglutid, oder ▪ Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid
5	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin^d + Metformin
6	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin^d + Metformin + Empagliflozin, oder ▪ Humaninsulin^d + Metformin + Dapagliflozin, oder ▪ Humaninsulin^d + Metformin + Liraglutid

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tirzepatid (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
7	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])^d
8	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])^d
<p>a. Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ 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. ▫ Laut der aktuellen Dosierungsempfehlung von Metformin kommt Metformin für eine breitere Patientenpopulation infrage, einschließlich der Patientinnen und Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (GFR \geq 30 ml/min). Da nur ein geringer Anteil von Patientinnen und Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation aufweist, wird von einer separaten Benennung der Patientinnen und Patienten mit Metformin-Kontraindikation abgesehen. ▫ Auf Basis der Ergebnisse von kardiovaskulären Outcome Studien sowie der Empfehlungen der Leitlinie, 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. ▫ Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von Komorbiditäten bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, KHK u. a.) und im Besonderen bei Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten, eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der jeweiligen Komorbiditäten, insbesondere durch Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung des Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt wird. ▫ Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. 		

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tirzepatid (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
<p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. Es kommen für Fragestellung 1 die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent 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.</p> <p>d. Die Indikationsstellung für eine Insulintherapie sollte sorgfältig geprüft werden. Eine Insulintherapie wird gemäß Leitlinie bei Nicht-Erreichen des individuellen Therapieziels trotz Intensivierung mit anderen Antidiabetika empfohlen, sowie bei metabolischen Entgleisungen, bei Gabe von diabetogenen Medikamenten (z. B. Glukokortikoide), bei stark eingeschränkter Nierenfunktion. 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.</p> <p>Für Insulin-Analoga bestehen nach derzeitigem allgemein anerkannten 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.</p> <p>Bei Insulin glargin handelt es sich um ein Insulinanalogon, das zwar nicht explizit als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, aber es wird dennoch unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage als geeigneter Komparator akzeptiert.</p> <p>CT: konventionelle Therapie; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie; KHK: koronare Herzkrankheit; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die jeweiligen Fragestellungen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Fragestellungen 1-4: Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit 1 bzw. 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (ohne bzw. mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Insulin-naiven Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 bzw. 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle

erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tirzepatid gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 5: Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen eine Indikation zur Insulintherapie vorliegt (ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung)

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Insulin-naiven Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tirzepatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 6: Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen eine Indikation zur Insulintherapie vorliegt (mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie identifiziert. Abweichend dazu hat der pU die Studie SURPASS-4 identifiziert und schließt diese in seine Bewertung ein. Die Studie ist jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid bei Insulin-naiven Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht, nicht geeignet. Die Gründe hierfür werden im Folgenden erläutert.

Studie SURPASS-4

Bei der Studie SURPASS-4 handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, 4-armige Studie mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen sowie einer variablen Behandlungsphase von Woche 52 bis Woche 104. Es wurden Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer mindestens 3-monatigen Behandlung mit 1 bis 3 oralen Antidiabetika in stabiler Dosierung (erlaubt waren Metformin, Natrium/Glukose-

Cotransporter-2[SGLT2]-Inhibitoren und / oder Sulfonylharnstoffe) der Anteil des glykierten Hämoglobins (HbA1c-Wert) zu Studieneinschluss zwischen $\geq 7,5\%$ und $\leq 10,5\%$ lag. Die Patientinnen und Patienten mussten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen.

In der Studie SURPASS-4 wurde der Vergleich von Tirzepatid 5 mg, 10 mg, 15 mg mit Insulin glargin (U100) untersucht, jeweils in Kombination mit den bisher eingenommenen oralen Antidiabetika (Metformin, SGLT2-Inhibitoren, Sulfonylharnstoffe). Für die Studie wurden insgesamt 2002 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1:3 den 4 Behandlungsarmen Tirzepatid 5 mg (N = 329), Tirzepatid 10 mg (N = 330), Tirzepatid 15 mg (N = 338) und Insulin glargin (U100; N = 1005) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Land, Ausgangs-HbA1c-Wert ($\leq 8,5\%$ oder $> 8,5\%$) und Einnahme eines SGLT2-Inhibitors zu Baseline (ja oder nein). Der pU legt Daten einer Teilpopulation der Studie SURPASS-4 vor: Patientinnen und Patienten, die mit einer Kombination aus Metformin + Empagliflozin oder Metformin + Dapagliflozin vorbehandelt waren (N = 229).

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA1c-Werts nach 52 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn. Sekundäre Endpunkte umfassten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen.

Behandlung mit der Studienmedikation

Die Startdosis von Tirzepatid in der Studie betrug 2,5 mg 1-mal pro Woche über einen Zeitraum von 4 Wochen. Anschließend wurde die Startdosis nach einem Dosisescalationsschema alle 4 Wochen um 2,5 mg erhöht, bis die Patientinnen und Patienten die Ihnen bei Randomisierung zugeteilte Erhaltungsdosis erreicht hatten. Dieses Vorgehen entspricht nicht einer bedarfsgerechten Erhöhung bzw. Anpassung der Dosis wie sie die Fachinformation vorgibt.

Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten eine Insulintherapie bestehend aus Insulin glargin (U100) und mussten Ihren Nüchternblutzucker auf einen Wert von < 100 mg/dl titrieren. Die Insulindosis wurde dabei entsprechend einem vorgegebenen Titrationsschema 1-mal wöchentlich angepasst und erfolgte auf Basis des Medianwertes der letzten 3 selbstgemessenen Werte des Nüchternblutzuckers. Diese strikte Titration auf einen Zielwert von < 100 mg/dl war nur im Vergleichsarm vorgegeben.

Die Patientinnen und Patienten der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie SURPASS-4 erhielten außerdem im Interventions- und Vergleichsarm weiter ihre bisherige Therapie mit Metformin + Empagliflozin bzw. Metformin + Dapagliflozin.

Studie SURPASS-4 für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Keine Festlegung patientenindividueller Therapieziele

In der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes wird ein HbA1c-Zielkorridor zwischen 6,5 % und 8,5 % angegeben, jedoch sollen im Rahmen der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 individualisierte Therapieziele für den HbA1c-Wert vereinbart werden (Empfehlungsgrad A), da die Patientinnen und Patienten von unterschiedlichen Zielwerten profitieren. Die patientenindividuellen Zielbereiche für HbA1c werden von verschiedenen Faktoren beeinflusst und sind gemeinsam mit den Patientinnen und Patienten zu vereinbaren und auf ihre individuellen Bedürfnisse und ihren Alltag abzustimmen. Des Weiteren ist im Behandlungsverlauf eine wiederholte Überprüfung der Therapieziele nötig.

In der Studie SURPASS-4 wurden jedoch weder zu Studienbeginn noch im weiteren Studienverlauf patientenindividuelle Zielwerte für den HbA1c vereinbart. Vielmehr wurden Patientinnen und Patienten in den Tirzepatid-Armen der Studie auf eine feste Dosis (5 mg / 10 mg / 15 mg) eingestellt. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mussten ihre Nüchternblutzucker-Werte durch Anpassungen der Insulindosis auf einen festen Zielwert von < 100 mg/dl titrieren. Diese Titration des Insulin glargins auf einen Nüchternblutzucker-Wert von < 100 mg/dl findet sich so weder in der Fachinformation von Insulin glargin oder den Empfehlungen der NVL noch in den vom pU zitierten Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Darüber hinaus war die strikte Titration des Nüchternblutzuckers auf einen Wert von < 100 mg/dl ausschließlich im Vergleichsarm vorgegeben. Solche unterschiedlichen Therapieziele zwischen den Behandlungsgruppen führen zu einem unfairen und damit nicht interpretierbaren Vergleich innerhalb der Studie z. B. hinsichtlich der Häufigkeit der während der Studie aufgetretenen Hypoglykämien. Aus diesen Gründen ist die Studie SURPASS-4 nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Indikation für Insulintherapie in der vorgelegten Teilpopulation fraglich

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie muss bei Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung 6 eine Indikation zur Insulintherapie bestehen. Die Indikation für eine Insulintherapie war jedoch kein explizites Einschlusskriterium der Studie SURPASS-4. Es ist unklar, ob für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bereits alle medikamentösen Maßnahmen außer Insulin ausgeschöpft waren. Daher besteht Unsicherheit, ob die vom pU vorgelegte Teilpopulation die Kriterien für Fragestellung 6 erfüllt.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Insulin-naiven Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine

Insulintherapie besteht, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tirzepatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellungen 7 und 8: Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (ohne bzw. mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie identifiziert. Abweichend dazu hat der pU die Studie SURPASS-6 identifiziert und schließt diese in seine Bewertung ein. Die Studie ist jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid bei Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, nicht geeignet. Die Gründe hierfür werden im Folgenden erläutert.

Studie SURPASS-6

Bei der Studie SURPASS-6 handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, 4-armige Studie mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. Es wurden Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer mindestens 90-tägigen Vorbehandlung mit einem Basalinsulin und bis zu 2 oralen Antidiabetika (≥ 1500 mg/Tag Metformin, Sulfonylharnstoffe, Dipeptidylpeptidase-4[DPP-4]-Inhibitor) der HbA_{1c}-Wert zu Studieneinschluss zwischen $\geq 7,5$ % und ≤ 11 % lag.

In der Studie SURPASS-6 wurde der Vergleich von Tirzepatid 5 mg, 10 mg, 15 mg mit Insulin lispro (U100) untersucht, jeweils in Kombination mit Insulin glargin (U100) und ggf. Metformin (im Folgenden Tirzepatid + Insulin glargin \pm Metformin bzw. Insulin lispro + Insulin glargin \pm Metformin). Für die Studie wurden insgesamt 1428 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1:3 den 4 Behandlungsarmen Tirzepatid 5 mg + Insulin glargin \pm Metformin (N = 243), Tirzepatid 10 mg + Insulin glargin \pm Metformin (N = 238), Tirzepatid 15 mg + Insulin glargin \pm Metformin (N = 236) oder Insulin lispro + Insulin glargin \pm Metformin (N = 711) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Land, Ausgangs-HbA_{1c}-Wert ($\leq 8,5$ % oder $> 8,5$ %) und Einnahme von Metformin zu Baseline (ja oder nein). Der pU legt im Dossier gemäß Unterteilung des Anwendungsgebiets durch den G-BA 2 Teilpopulationen der Studie SURPASS-6 vor: Patientinnen und Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (N = 1171) und Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (N = 257).

Primärer Endpunkt in der Studie war die Änderung des HbA1c-Werts nach 52 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn. Sekundäre Endpunkte umfassten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Behandlung mit der Studienmedikation

Vor Randomisierung und Beginn der Studienbehandlung mussten die Patientinnen und Patienten eine Optimierung der Insulin glargin-Therapie durchführen. Der Zielbereich für den Nüchternblutzucker war 100 bis 125 mg/dl. Patientinnen und Patienten, die vor Studieneintritt mit einem anderen Insulinregime als Insulin glargin (U100) oder mit Sulfonylharnstoffen oder DPP-4-Inhibitoren behandelt wurden, mussten dazu ihre Therapie auf Insulin glargin (U100) umstellen.

Die Startdosis von Tirzepatid in der Studie betrug 2,5 mg 1-mal pro Woche über einen Zeitraum von 4 Wochen. Anschließend wurde die Startdosis nach einem Dosisescalationsschema alle 4 Wochen um 2,5 mg erhöht, bis die Patientinnen und Patienten die Ihnen bei Randomisierung zugeteilte Erhaltungsdosis erreicht hatten. Dieses Vorgehen entspricht nicht einer bedarfsgerechten Erhöhung bzw. Anpassung der Dosis wie sie in der Fachinformation vorgegeben ist.

Die Gabe von Insulin glargin (U100) und Insulin lispro (U100) entspricht den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen. In allen Behandlungsarmen war ein Zielbereich für den Nüchternblutzucker von 100 bis 125 mg/dl vorgegeben. Die Patientinnen und Patienten mussten die Insulindosis entsprechend einem vorgegebenen Titrationsschema anpassen. Basis für alle Dosisanpassungen war der Median der letzten 3 selbstgemessenen Nüchternblutzucker-Werte.

Für Patientinnen und Patienten der Studie SURPASS-6 war außerdem in allen Studienarmen zusätzlich die Fortführung ihrer jeweiligen Metformin-Therapie in einer Dosierung von ≥ 1500 mg/Tag bis hin zur Maximaldosis gemäß länderspezifischer Zulassung vorgesehen.

Der Einsatz von Glukagon-like-Peptide-1(GLP-1)-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren und Pramlintid war in der Studie SURPASS-6 grundsätzlich nicht erlaubt. SGLT2-Inhibitoren waren sowohl als Vorbehandlung bis zu 90 Tage vor Screening als auch als Begleitbehandlung während der Studie nicht erlaubt, außer als Notfalltherapie bei schwerer anhaltender Hyperglykämie, während des Safety Follow-up oder bei dauerhaftem Abbruch der Studienmedikation.

Studie SURPASS-6 für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Keine Festlegung patientenindividueller Therapieziele

In der NVL Typ-2-Diabetes wird ein HbA1c-Zielkorridor zwischen 6,5 % und 8,5 % angegeben, jedoch sollen im Rahmen der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 individualisierte

Therapieziele für den HbA1c-Wert vereinbart werden (Empfehlungsgrad A), da die Patientinnen und Patienten von unterschiedlichen Zielwerten profitieren. Die patientenindividuellen Zielbereiche für HbA1c werden dabei von verschiedenen Faktoren beeinflusst und sind gemeinsam mit den Patientinnen und Patienten zu vereinbaren und auf ihre individuellen Bedürfnisse und ihren Alltag abzustimmen. Des Weiteren ist im Behandlungsverlauf eine wiederholte Überprüfung der Therapieziele nötig.

In der Studie SURPASS-6 wurden jedoch weder zu Studienbeginn noch im weiteren Studienverlauf patientenindividuelle Zielwerte für den HbA1c vereinbart. Vielmehr mussten die Patientinnen und Patienten ihre Nüchternblutzucker-Werte durch Anpassungen der Insulindosis auf einen festen Zielbereich zwischen 100 bis 125 mg/dl titrieren. Die Studie SURPASS-6 ist daher nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Keine sachgerechte antidiabetische Therapie für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Fragestellung 8)

Gemäß der aktuellen NVL Typ-2-Diabetes soll Insulin-naiven Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und gleichzeitiger klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung bzw. hohem kardiovaskulärem Risiko zusätzlich zu Metformin eine Therapie mit SGLT2-Inhibitoren (z. B. Empagliflozin) bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten (z. B. Liraglutid) angeboten werden. Falls eine Indikation zur Insulintherapie vorliegt, ist zusätzlich die Hinzunahme eines Basalinsulins für diese Patientengruppe vorgesehen. Darüber hinaus empfiehlt die Leitlinie im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie durch Hinzunahme eines kurz wirksamen Insulins, eine bestehende Therapie mit Metformin + SGLT2-Inhibitor / GLP-1-Rezeptoragonist fortzusetzen, solange diese gut vertragen wird.

In der Studie SURPASS-6 war der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten allerdings grundsätzlich nicht erlaubt und SGLT2-Inhibitoren durften nur als Notfalltherapie bei schwerer anhaltender Hyperglykämie, während des Safety Follow-up oder bei dauerhaftem Abbruch der Studienmedikation eingesetzt werden. Eine Vortherapie mit SGLT2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptoragonisten innerhalb 90 Tage vor Studieneinschluss war gemäß Einschlusskriterien ebenfalls nicht erlaubt. Es muss somit auf Basis der vorliegenden Informationen davon ausgegangen werden, dass die Vortherapie der in die SURPASS-6 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulärer Erkrankung nicht den Empfehlungen der aktuellen NVL Typ-2-Diabetes entsprach.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tirzepatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Tirzepatid.

Tabelle 3: Tirzepatid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)^c, ▪ Metformin + Sitagliptin, ▪ Metformin + Empagliflozin, ▪ Metformin + Liraglutid 	Zusatznutzen nicht belegt
2	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Empagliflozin, oder ▪ Metformin + Liraglutid, oder ▪ Metformin + Dapagliflozin 	Zusatznutzen nicht belegt
3	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin, oder ▪ Metformin + Empagliflozin + Liraglutid 	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Tirzepatid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
4	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Empagliflozin + Liraglutid, oder ▪ Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid 	Zusatznutzen nicht belegt
5	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin^d + Metformin 	Zusatznutzen nicht belegt
6	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin^d + Metformin + Empagliflozin, oder ▪ Humaninsulin^d + Metformin + Dapagliflozin, oder ▪ Humaninsulin^d + Metformin + Liraglutid 	Zusatznutzen nicht belegt
7	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])^d 	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Tirzepatid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
8	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])^d 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ 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. ▫ Laut der aktuellen Dosierungsempfehlung von Metformin kommt Metformin für eine breitere Patientenpopulation infrage, einschließlich der Patientinnen und Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (GFR \geq 30 ml/min). Da nur ein geringer Anteil von Patientinnen und Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation aufweist, wird von einer separaten Benennung der Patientinnen und Patienten mit Metformin-Kontraindikation abgesehen. ▫ Auf Basis der Ergebnisse von kardiovaskulären Outcome Studien sowie der Empfehlungen der Leitlinie, 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. ▫ Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von Komorbiditäten bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, KHK u. a.) und im Besonderen bei Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten, eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der jeweiligen Komorbiditäten, insbesondere durch Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung des Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt wird. ▫ Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. 			

Tabelle 3: Tirzepatid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. Es kommen für Fragestellung 1 die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent 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.</p> <p>d. Die Indikationsstellung für eine Insulintherapie sollte sorgfältig geprüft werden. Eine Insulintherapie wird gemäß Leitlinie bei Nicht-Erreichen des individuellen Therapieziels trotz Intensivierung mit anderen Antidiabetika empfohlen, sowie bei metabolischen Entgleisungen, bei Gabe von diabetogenen Medikamenten (z. B. Glukokortikoide), bei stark eingeschränkter Nierenfunktion. 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. Für Insulin-Analoga bestehen nach derzeitigem allgemein anerkannten 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. Bei Insulin glargin handelt es sich um ein Insulinanalogon, das zwar nicht explizit als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, aber es wird dennoch unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage als geeigneter Komparator akzeptiert.</p> <p>CT: konventionelle Therapie; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie; KHK: koronare Herzkrankheit; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit unzureichend eingestelltem Diabetes mellitus Typ 2 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.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen. Der G-BA benennt keine separate Fragestellung für Tirzepatid als Monotherapie, weil er davon ausgeht, dass nur ein geringer Anteil von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation aufweist.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tirzepatid (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)^c, ▪ Metformin + Sitagliptin, ▪ Metformin + Empagliflozin, ▪ Metformin + Liraglutid
2	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Empagliflozin, oder ▪ Metformin + Liraglutid, oder ▪ Metformin + Dapagliflozin

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tirzepatid (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
3	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin, oder ▪ Metformin + Empagliflozin + Liraglutid
4	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Empagliflozin + Liraglutid, oder ▪ Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid
5	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin^d + Metformin
6	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin^d + Metformin + Empagliflozin, oder ▪ Humaninsulin^d + Metformin + Dapagliflozin, oder ▪ Humaninsulin^d + Metformin + Liraglutid
7	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])^d

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tirzepatid (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
8	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])^d
<p>a. Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ 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. ▫ Laut der aktuellen Dosierungsempfehlung von Metformin [2] kommt Metformin für eine breitere Patientenpopulation infrage, einschließlich der Patientinnen und Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (GFR \geq 30 ml/min). Da nur ein geringer Anteil von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation aufweist, wird von einer separaten Benennung der Patientinnen und Patienten mit Metformin-Kontraindikation abgesehen. ▫ Auf Basis der Ergebnisse von kardiovaskulären Outcome Studien sowie der Empfehlungen der Leitlinie [3], 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. ▫ Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von Komorbiditäten bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, KHK u. a.) und im Besonderen bei Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten, eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der jeweiligen Komorbiditäten, insbesondere durch Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung des Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt wird. ▫ Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. 		

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tirzepatid (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
<p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. Es kommen für Fragestellung 1 die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent 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.</p> <p>d. Die Indikationsstellung für eine Insulintherapie sollte sorgfältig geprüft werden. Eine Insulintherapie wird gemäß Leitlinie [3] bei Nicht-Erreichen des individuellen Therapieziels trotz Intensivierung mit anderen Antidiabetika empfohlen, sowie bei metabolischen Entgleisungen, bei Gabe von diabetogenen Medikamenten (z. B. Glukokortikoide), bei stark eingeschränkter Nierenfunktion.</p> <p>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.</p> <p>Für Insulin-Analoga bestehen nach derzeitigem allgemein anerkannten 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.</p> <p>Bei Insulin glargin handelt es sich um ein Insulinanalogon, das zwar nicht explizit als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, aber es wird dennoch unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage als geeigneter Komparator akzeptiert.</p> <p>CT: konventionelle Therapie; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie; KHK: koronare Herzkrankheit; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die jeweiligen Fragestellungen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die vom G-BA und pU benannten Teilpopulationen a1, a2, b1, b2, c1, c2, d1 und d2 die Bezeichnungen Fragestellungen 1 bis 8 entsprechend der Fragestellungen in Tabelle 4 verwendet.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Nachfolgend werden zunächst die Fragestellungen 1 bis 5 adressiert, für die der pU keine Daten vorgelegt hat – davon Fragestellungen 1 bis 4 gemeinsam. Im Anschluss folgen die Fragestellung 6 sowie Fragestellungen 7 und 8, welche gemeinsam adressiert werden.

I 3 Fragestellungen 1-4: Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit 1 bzw. 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (ohne bzw. mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tirzepatid (Stand zum 05.09.2023)
- bibliografische Recherche zu Tirzepatid (letzte Suche am 05.09.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tirzepatid (letzte Suche am 05.09.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Tirzepatid (letzte Suche am 30.11.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab in Übereinstimmung mit dem pU für die Fragestellungen 1 bis 4 (Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 [Fragestellungen 1 und 2] bzw. 2 [Fragestellungen 3 und 4] blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht) keine RCT zum direkten Vergleich von Tirzepatid mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie.

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Insulin-naiven Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 bzw. 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tirzepatid gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Insulin-naiven Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 bzw. 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

I 4 Fragestellung 5: Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen eine Indikation zur Insulintherapie vorliegt (ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung)

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tirzepatid (Stand zum 05.09.2023)
- bibliografische Recherche zu Tirzepatid (letzte Suche am 05.09.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tirzepatid (letzte Suche am 27.09.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Tirzepatid (letzte Suche am 27.09.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Tirzepatid (letzte Suche am 30.11.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab in Übereinstimmung mit dem pU für Fragestellung 5 (Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht) keine RCT zum direkten Vergleich von Tirzepatid mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Insulin-naiven Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tirzepatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Insulin-naiven Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht, keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

I 5 Fragestellung 6: Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und bei denen eine Indikation zur Insulintherapie vorliegt (mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)

I 5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tirzepatid (Stand zum 05.09.2023)
- bibliografische Recherche zu Tirzepatid (letzte Suche am 05.09.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tirzepatid (letzte Suche am 27.09.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Tirzepatid (letzte Suche am 27.09.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Tirzepatid (letzte Suche am 30.11.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung des Studienpools wurde keine relevante Studie identifiziert.

Der pU schließt für die Fragestellung 6 (vom pU im Dossier als Fragestellung c2 bezeichnet) die Studie I8F-MC-GPGM (nachfolgend SURPASS-4) [4-7] ein. Die Studie SURPASS-4 ist jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid bei Insulin-naiven Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht, nicht geeignet, maßgeblich weil keine patientenindividuellen Zielwerte für den Anteil des glykierten Hämoglobins (HbA1c-Wert) vereinbart wurden. Dies wird im Folgenden erläutert. Dazu wird zunächst die Studie SURPASS-4 beschrieben.

Studie SURPASS-4

Bei der Studie SURPASS-4 handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, 4-armige Studie mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen sowie einer variablen Behandlungsphase von Woche 52 bis Woche 104 (siehe auch I Anhang B). Es wurden Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer mindestens 3-monatigen Behandlung mit 1 bis 3 oralen Antidiabetika in stabiler Dosierung (erlaubt waren

Metformin, Natrium/Glukose-Cotransporter-2[SGLT2]-Inhibitoren und / oder Sulfonylharnstoffe) der HbA1c-Wert zu Studieneinschluss zwischen $\geq 7,5\%$ und $\leq 10,5\%$ lag. Die Patientinnen und Patienten mussten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen. Dies wurde in der Studie SURPASS-4 wie folgt operationalisiert: koronare Herzkrankheit; periphere arterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankung jeweils mit atherosklerotischer Genese; chronische Nierenerkrankung oder Herzinsuffizienz (New-York-Heart-Association-[NYHA]-Klassen II bis III) in Verbindung mit einem Alter ≥ 50 Jahren. Ausgeschlossen von der Studienteilnahme waren Patientinnen und Patienten, bei denen innerhalb von 2 Monaten vor Studieneinschluss ein Myokardinfarkt, ein Schlaganfall oder eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz aufgetreten war oder eine Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV vorlag. Des Weiteren mussten die Patientinnen und Patienten einen Body-Mass-Index (BMI) von $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ aufweisen und zustimmen, während der Studie kein Diät- oder Trainingsprogramm mit dem Ziel der Gewichtsreduktion zu beginnen; davon ausgenommen waren Änderungen des Lebensstils und der Ernährungsgewohnheiten zur Diabetesbehandlung.

In der Studie SURPASS-4 wurde der Vergleich von Tirzepatid 5 mg, 10 mg, 15 mg mit Insulin glargin (U100) untersucht, jeweils in Kombination mit den bisher eingenommenen oralen Antidiabetika (Metformin, SGLT2-Inhibitoren, Sulfonylharnstoffe). Für die Studie wurden insgesamt 2002 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1:3 den 4 Behandlungsarmen Tirzepatid 5 mg (N = 329), Tirzepatid 10 mg (N = 330), Tirzepatid 15 mg (N = 338) und Insulin glargin (U100; N = 1005) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Land, Ausgangs-HbA1c-Wert ($\leq 8,5\%$ oder $> 8,5\%$) und Einnahme eines SGLT2-Inhibitors zu Baseline (ja oder nein). Der pU legt Daten einer Teilpopulation der Studie SURPASS-4 vor: Patientinnen und Patienten, die mit einer Kombination aus Metformin + Empagliflozin oder Metformin + Dapagliflozin vorbehandelt waren. Daraus resultieren folgende Studienarme: Tirzepatid (5 mg, 10 mg, 15 mg) + Metformin + Empagliflozin bzw. Dapagliflozin (n = 107) vs. Insulin glargin (U100) + Metformin + Empagliflozin bzw. Dapagliflozin (n = 122). Eine kardiovaskuläre Erkrankung lag nach Angaben des pU bei ca. 88 % vs. 90 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm vor.

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA1c-Werts nach 52 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn. Sekundäre Endpunkte umfassten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen.

Behandlung mit der Studienmedikation

In der Studie SURPASS-4 wurden die Patientinnen und Patienten einer Tirzepatid-Dosis von 5 mg, 10 mg oder 15 mg randomisiert zugeteilt. Die Startdosis von Tirzepatid in der Studie betrug 2,5 mg 1-mal pro Woche über einen Zeitraum von 4 Wochen. Anschließend wurde die Startdosis nach einem Dosisescalationsschema alle 4 Wochen um 2,5 mg erhöht, bis die

Patientinnen und Patienten die Ihnen bei Randomisierung zugeteilte Erhaltungsdosis erreicht hatten. Bei Auftreten von intolerablen gastrointestinalen Symptomen konnten die Prüferärztin oder der Prüferarzt entscheiden, die Tirzepatid-Dosis während der Dosiseskalationsphase (Woche 0 bis 24) einmalig auf die nächstniedrigere Erhaltungsdosis (5 mg oder 10 mg) zu verringern. Die Patientinnen und Patienten erhielten dann während der übrigen Studiendauer die niedrigere Tirzepatid-Dosis. Weitere patientenindividuelle Dosisanpassungen von Tirzepatid waren nicht erlaubt. Dieses Vorgehen entspricht nicht einer bedarfsgerechten Erhöhung bzw. Anpassung der Dosis wie sie die Fachinformation [8] vorgibt.

Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten eine Insulintherapie bestehend aus Insulin glargin (U100) und mussten Ihren Nüchternblutzucker auf einen Wert von < 100 mg/dl titrieren. Die Insulindosis wurde dabei entsprechend einem vorgegebenen Titrationsschema 1-mal wöchentlich angepasst und erfolgte auf Basis des Medianwertes der letzten 3 selbstgemessenen Werte des Nüchternblutzuckers. Diese strikte Titration auf einen Zielwert von < 100 mg/dl war nur im Vergleichsarm vorgegeben.

Die Patientinnen und Patienten der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie SURPASS-4 erhielten außerdem im Interventions- und Vergleichsarm weiter ihre bisherige Therapie mit Metformin + Empagliflozin bzw. Metformin + Dapagliflozin. Grundsätzlich nicht erlaubt war der Einsatz von Glukagon-like-Peptide-1(GLP-1)-Rezeptoragonisten, Dipeptidylpeptidase-4[DPP-4]-Inhibitoren und Amylin-Analoga. Andere blutzuckersenkende Arzneimittel konnten nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes im Rahmen einer Notfalltherapie bei schwerer anhaltender Hyperglykämie verordnet werden.

Keine Festlegung patientenindividueller Therapieziele

Der HbA1c-Wert reflektiert die mittleren Blutglukosespiegel der letzten 8 bis 12 Wochen und stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 eine wichtige Zielgröße dar. Beispielsweise kann er zur Bewertung des Therapieerfolgs herangezogen werden und zur Abschätzung beitragen, ob eine Intensivierung der Therapie angezeigt ist. In der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes [3] wird ein HbA1c-Zielkorridor zwischen 6,5 % und 8,5 % angegeben, jedoch sollen im Rahmen der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 individualisierte Therapieziele für den HbA1c-Wert vereinbart werden (Empfehlungsgrad A), da die Patientinnen und Patienten von unterschiedlichen Zielwerten profitieren. Die patientenindividuellen Zielbereiche für HbA1c werden dabei von verschiedenen Faktoren beeinflusst, wie Alter, körperlichem Zustand, Komorbiditäten, Diabetesdauer, Therapieadhärenz, Therapiestufe und Risiko von Hypoglykämien und anderen unerwünschten Wirkungen [3]. Therapieziele sind somit gemeinsam mit den Patientinnen und Patienten zu vereinbaren und auf ihre individuellen Bedürfnisse und ihren Alltag abzustimmen. Des Weiteren ist im Behandlungsverlauf eine wiederholte Überprüfung der Therapieziele nötig, da

sich diese durch Änderungen der Lebenssituation der Patientinnen und Patienten verschieben können [3].

In der Studie SURPASS-4 wurden jedoch weder zu Studienbeginn noch im weiteren Studienverlauf patientenindividuelle Zielwerte für den HbA1c vereinbart. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht und entspricht nicht den zuvor beschriebenen Empfehlungen der NVL [3] zur Festlegung von patientenindividuellen HbA1c-Zielwerten. Vielmehr wurden Patientinnen und Patienten in den Tirzepatid-Armen der Studie auf eine feste Dosis (5 mg / 10 mg / 15 mg) eingestellt. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mussten ihre Nüchternblutzucker-Werte durch Anpassungen der Insulindosis auf einen festen Zielwert von < 100 mg/dl titrieren. Diese Titration des Insulin glargins auf einen Nüchternblutzucker-Wert von < 100 mg/dl findet sich so weder in der Fachinformation von Insulin glargin [9] oder den Empfehlungen der NVL [3] noch in den vom pU zitierten Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft [10]. In Letzteren werden als Orientierungsgröße im Rahmen individuell zu vereinbarter Therapieziele höhere Nüchternblutzucker-Werte zwischen 100 bis 125 mg/dl angegeben. Der pU merkt selbst in Modul 4 C seines Dossiers zum Titrations-Algorithmus an, dass die Zielwerte in der Studie SURPASS-4 etwas niedriger seien als diejenigen in den Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Darüber hinaus war die strikte Titration des Nüchternblutzuckers auf einen Wert von < 100 mg/dl ausschließlich im Vergleichsarm vorgegeben. Solche unterschiedlichen Therapieziele zwischen den Behandlungsgruppen führen zu einem unfairen und damit nicht interpretierbaren Vergleich innerhalb der Studie z. B. hinsichtlich der Häufigkeit der während der Studie aufgetretenen Hypoglykämien. Aus diesen Gründen ist die Studie SURPASS-4 nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Indikation für Insulintherapie in der vorgelegten Teilpopulation fraglich

Gemäß Unterteilung des Anwendungsgebiets durch die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie muss bei Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung 6 eine Indikation zur Insulintherapie bestehen. Die Indikation für eine Insulintherapie war jedoch kein explizites Einschlusskriterium der Studie SURPASS-4. Gemäß NVL [3] wird eine Insulintherapie erst bei Nichterreichen des individuellen Therapieziels trotz Ausschöpfen der nicht-medikamentösen Maßnahmen und medikamentösen Therapie (Kombination aus oralen Antidiabetika ± subkutan zu verabreichenden GLP-1-Rezeptoragonisten) empfohlen. Die vom pU vorgelegte Teilpopulation hat vor Studieneinschluss und vor Intensivierung der Therapie mit Tirzepatid bzw. Insulin glargin eine Vortherapie bestehend aus jeweils 2 oralen Antidiabetika erhalten, Metformin + Empagliflozin bzw. Metformin + Dapagliflozin. Es ist unklar, ob für diese Patientinnen und Patienten damit bereits alle medikamentösen Maßnahmen außer Insulin ausgeschöpft waren. Gegebenenfalls wäre eine 3-fach-Kombination aus Metformin + SGLT2-Inhibitor (Empagliflozin bzw. Dapagliflozin) + GLP-1-Rezeptoragonist (z. B. Liraglutid) als Intensivierung der Therapie vor Beginn der Insulingabe

indiziert. Aus Angaben zu Vortherapien zur gesamten Studienpopulation (N = 2002) geht hervor, dass < 2 % der Patientinnen und Patienten vor dem Studieneinschluss Liraglutid erhalten hatten. Die vom pU vorgelegte Teilpopulation entspräche somit eher der Fragestellung 4 (Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die noch keine Indikation für eine Insulintherapie aufweisen und 2 blutzuckersenkende Arzneimittel in der Vortherapie erhalten haben), für die der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie mit einer 3-fach-Kombination aus Metformin + SGLT2-Inhibitor (Empagliflozin bzw. Dapagliflozin) + Liraglutid vorsieht. Daher besteht die Unsicherheit, ob die vom pU vorgelegte Teilpopulation die Kriterien für Fragestellung 6 erfüllt.

Die Studie SURPASS-4 wurde multizentrisch in Australien, Nordamerika, Südamerika, Europa sowie Asien durchgeführt und innerhalb der Kontinente wiederum in verschiedenen Ländern. Es ist daher von sehr heterogenen und von dem deutschen Versorgungskontext abweichenden Versorgungsstandards auszugehen.

Insgesamt ist die Studie SURPASS-4 nicht geeignet für die Nutzenbewertung von Tirzepatid zusätzlich zu anderen Arzneimitteln bei Insulin-naiven Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht.

I 5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Insulin-naiven Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tirzepatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Insulin-naiven Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht, keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Insulin-naive Erwachsene mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht, auf Basis der Studie SURPASS-4 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

I 6 Fragestellungen 7 und 8: Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (ohne bzw. mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung)

I 6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tirzepatid (Stand zum 05.09.2023)
- bibliografische Recherche zu Tirzepatid (letzte Suche am 05.09.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tirzepatid (letzte Suche am 27.09.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Tirzepatid (letzte Suche am 27.09.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Tirzepatid (letzte Suche am 30.11.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung des Studienpools wurde keine relevante Studie identifiziert.

Der pU schließt für die Fragestellungen 7 und 8 (vom pU im Dossier als Fragestellung d1 und d2 bezeichnet) die Studie I8F-MC-GPHD (nachfolgend SURPASS-6) [11-14] ein. Die Studie SURPASS-6 ist jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid bei Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 (ohne bzw. mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung), die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, nicht geeignet, maßgeblich weil keine patientenindividuellen HbA1c-Zielwerte vereinbart wurden. Dies wird im Folgenden erläutert. Dazu wird zunächst die Studie SURPASS-6 beschrieben.

Studie SURPASS-6

Bei der Studie SURPASS-6 handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, 4-armige Studie mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen (siehe auch I Anhang C). Es wurden Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer mindestens 90-tägigen Vorbehandlung mit einem Basalinsulin und bis zu 2 oralen Antidiabetika (≥ 1500 mg/Tag Metformin, Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitor) der HbA1c-Wert zu Studieneinschluss zwischen $\geq 7,5$ % und ≤ 11 % lag. Des Weiteren mussten die Patientinnen und Patienten einen BMI von ≥ 23 kg/m² bis ≤ 45 kg/m² aufweisen und zustimmen, während der Studie kein Diät- oder Trainingsprogramm mit dem Ziel der

Gewichtsreduktion zu beginnen; davon ausgenommen waren Änderungen des Lebensstils und der Ernährungsgewohnheiten zur Diabetesbehandlung. Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder hohem kardiovaskulärem Risiko waren von der Studie SURPASS-6 grundsätzlich nicht ausgeschlossen. Explizit ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten, bei denen innerhalb von 2 Monaten vor Studieneinschluss ein Myokardinfarkt, ein Schlaganfall oder eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz aufgetreten war. Außerdem galt das Vorliegen einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III oder IV als Ausschlusskriterium.

In der Studie SURPASS-6 wurde der Vergleich von Tirzepatid 5 mg, 10 mg, 15 mg mit Insulin lispro (U100) untersucht, jeweils in Kombination mit Insulin glargin (U100) und ggf. Metformin (im Folgenden Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin bzw. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin). Für die Studie wurden insgesamt 1428 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1:3 den 4 Behandlungsarmen Tirzepatid 5 mg + Insulin glargin ± Metformin (N = 243), Tirzepatid 10 mg + Insulin glargin ± Metformin (N = 238), Tirzepatid 15 mg + Insulin glargin ± Metformin (N = 236) oder Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin (N = 711) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Land, Ausgangs-HbA1c-Wert ($\leq 8,5\%$ oder $> 8,5\%$) und Einnahme von Metformin zu Baseline (ja oder nein). Der pU legt im Dossier gemäß Unterteilung des Anwendungsgebiets durch den G-BA 2 Teilpopulationen der Studie SURPASS-6 vor: Patientinnen und Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (d1 gemäß pU; entspricht Fragestellung 7) und Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (d2 gemäß pU; entspricht Fragestellung 8). Ein Großteil der Patientinnen und Patienten in der Studie hatte keine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (82 %). Diese Teilpopulation umfasste 584 Patientinnen und Patienten mit einer Behandlung aus Tirzepatid (5 mg, 10 mg, 15 mg) + Insulin glargin ± Metformin und 587 Patientinnen und Patienten mit einer Behandlung aus Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung lag bei 18 % und umfasste 133 vs. 124 Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm.

Primärer Endpunkt in der Studie war die Änderung des HbA1c-Werts nach 52 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn. Sekundäre Endpunkte umfassten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Behandlung mit der Studienmedikation

Vor Randomisierung und Beginn der Studienbehandlung mussten die Patientinnen und Patienten eine Optimierung der Insulin glargin-Therapie durchführen. Der Zielbereich für den Nüchternblutzucker war 100 bis 125 mg/dl. Patientinnen und Patienten, die vor Studieneintritt mit einem anderen Insulinregime als Insulin glargin (U100) oder mit Sulfonylharnstoffen oder DPP-4-Inhibitoren behandelt wurden, mussten dazu ihre Therapie auf Insulin glargin (U100) umstellen. Mit Beginn der Studienbehandlung wurde die Insulin

glargin-Dosis in beiden Armen vorübergehend um 30 % reduziert, um das Risiko von Hypoglykämien zu vermeiden. Danach erfolgte die Titration von Insulin glargin (U100) gemäß einem vorgegebenem Titrationsschema.

In der Studie SURPASS-6 wurden die Patientinnen und Patienten einer Tirzepatid-Dosis von 5 mg, 10 mg oder 15 mg randomisiert zugeteilt. Die Startdosis von Tirzepatid in der Studie betrug 2,5 mg 1-mal pro Woche über einen Zeitraum von 4 Wochen. Anschließend wurde die Startdosis nach einem Dosisescalationsschema alle 4 Wochen um 2,5 mg erhöht, bis die Patientinnen und Patienten die Ihnen bei Randomisierung zugeteilte Erhaltungsdosis erreicht hatten. Patientenindividuelle Dosisanpassungen von Tirzepatid waren nicht erlaubt. Dieses Vorgehen entspricht nicht einer bedarfsgerechten Erhöhung bzw. Anpassung der Dosis wie sie in der Fachinformation [8] vorgegeben ist.

Die Gabe von Insulin glargin (U100) und Insulin lispro (U100) entspricht den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen [9,15]. In allen Behandlungsarmen war ein Zielbereich für den Nüchternblutzucker von 100 bis 125 mg/dl vorgegeben. Die Patientinnen und Patienten mussten die Insulindosis entsprechend einem vorgegebenen Titrationsschema anpassen. Die Dosisanpassung von Insulin glargin (U100) erfolgte 1-mal wöchentlich. Im Vergleichsarm wurde die Dosis von Insulin lispro (U100) 2-mal wöchentlich angepasst bis zu Woche 24, danach konnte die Anpassung im Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes auf 1-mal wöchentlich reduziert werden. Basis für alle Dosisanpassungen war der Median der letzten 3 selbstgemessenen Nüchternblutzucker-Werte.

Für Patientinnen und Patienten der Studie SURPASS-6 war außerdem in allen Studienarmen zusätzlich die Fortführung ihrer jeweiligen Metformin-Therapie in einer Dosierung von ≥ 1500 mg/Tag bis hin zur Maximaldosis gemäß länderspezifischer Zulassung vorgesehen. In Deutschland beträgt die maximal empfohlene Tagesdosis 3000 mg [16]. In Modul 4 D des Dossiers liegen keine Informationen dazu vor, welche Metformin-Dosierung die Patientinnen und Patienten erhalten haben.

Der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren und Pramlintid war in der Studie SURPASS-6 grundsätzlich nicht erlaubt. Andere Basalinsuline außer Insulin glargin (U100) sowie andere prandiale Insuline außer Insulin lispro (U100) durften ausschließlich kurzzeitig (≤ 14 Tage) und nur unter bestimmten klinischen Umständen eingesetzt werden z. B. bei einem Krankenhausaufenthalt, einer elektiven Operation oder aufgrund hyperosmolarer Zustände. SGLT2-Inhibitoren waren sowohl als Vorbehandlung bis zu 90 Tage vor Screening als auch als Begleitbehandlung während der Studie nicht erlaubt, außer als Notfalltherapie bei schwerer anhaltender Hyperglykämie, während des Safety Follow-up oder bei dauerhaftem Abbruch der Studienmedikation.

Keine Festlegung patientenindividueller Therapieziele

Der HbA1c-Wert reflektiert die mittleren Blutglukosespiegel der letzten 8 bis 12 Wochen und stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 eine wichtige Zielgröße dar. Beispielsweise kann er zur Bewertung des Therapieerfolgs herangezogen werden und zur Abschätzung beitragen, ob eine Intensivierung der Therapie angezeigt ist. In der NVL Typ-2-Diabetes [3] wird ein HbA1c-Zielkorridor zwischen 6,5 % und 8,5 % angegeben, jedoch sollen im Rahmen der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 individualisierte Therapieziele für den HbA1c-Wert vereinbart werden (Empfehlungsgrad A), da die Patientinnen und Patienten von unterschiedlichen Zielwerten profitieren. Die patientenindividuellen Zielbereiche für HbA1c werden dabei von verschiedenen Faktoren beeinflusst, wie Alter, körperlichem Zustand, Komorbiditäten, Diabetesdauer, Therapieadhärenz, Therapiestufe und Risiko von Hypoglykämien und anderen unerwünschten Wirkungen [3]. Therapieziele sind somit gemeinsam mit den Patientinnen und Patienten zu vereinbaren und auf ihre individuellen Bedürfnisse und ihren Alltag abzustimmen. Des Weiteren ist im Behandlungsverlauf eine wiederholte Überprüfung der Therapieziele nötig, da sich diese durch Änderungen der Lebenssituation der Patientinnen und Patienten verschieben können [3].

In der Studie SURPASS-6 wurden jedoch weder zu Studienbeginn noch im weiteren Studienverlauf patientenindividuelle Zielwerte für den HbA1c vereinbart. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht und entspricht nicht den zuvor beschriebenen Empfehlungen der NVL [3] zur Festlegung von patientenindividuellen HbA1c-Zielwerten. Vielmehr mussten die Patientinnen und Patienten ihre Nüchternblutzucker-Werte durch Anpassungen der Insulindosis auf einen festen Zielbereich zwischen 100 bis 125 mg/dl titrieren. Die Studie SURPASS-6 ist daher nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Keine sachgerechte antidiabetische Therapie für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Fragestellung 8)

Gemäß der aktuellen NVL Typ-2-Diabetes [3] soll Insulin-naiven Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und gleichzeitiger klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung bzw. hohem kardiovaskulärem Risiko zusätzlich zu Metformin eine Therapie mit SGLT2-Inhibitoren (z. B. Empagliflozin) bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten (z. B. Liraglutid) angeboten werden. Falls eine Indikation zur Insulintherapie vorliegt, ist zusätzlich die Hinzunahme eines Basalinsulins für diese Patientengruppe vorgesehen. Darüber hinaus empfiehlt die Leitlinie im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie durch Hinzunahme eines kurz wirksamen Insulins, eine bestehende Therapie mit Metformin + SGLT2-Inhibitor / GLP-1-Rezeptoragonist fortzusetzen, solange diese gut vertragen wird.

In der Studie SURPASS-6 war der Einsatz von GLP-1-Rezeptoragonisten allerdings grundsätzlich nicht erlaubt und SGLT2-Inhibitoren durften nur als Notfalltherapie bei schwerer anhaltender Hyperglykämie, während des Safety Follow-up oder bei dauerhaftem Abbruch

der Studienmedikation eingesetzt werden. Als Notfalltherapie erhielt nur 1 Patientin bzw. Patient mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung im Vergleichsarm eine Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor (Empagliflozin). Eine Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und gleichzeitiger kardiovaskulärer Erkrankung ohne den Einsatz von SGLT2-Inhibitoren bzw. GLP-1-Rezeptoragonisten, wie in der Studie SURPASS-6, ist nach der aktuellen NVL Typ-2-Diabetes [3] nicht sachgerecht. Eine Vortherapie mit SGLT2-Inhibitoren oder GLP-1-Rezeptoragonisten innerhalb 90 Tage vor Studieneinschluss war gemäß Einschlusskriterien ebenfalls nicht erlaubt. Gemäß Angaben im Studienbericht [13] hat nur ein geringer Anteil von 5,6 % vs. 4,2 % der gesamten Studienpopulation (Patientinnen und Patienten mit und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung) im Interventionsarm (Tirzepatid 5 mg, 10 mg, 15 mg) bzw. Vergleichsarm jemals vor Studieneinschluss eine Therapie mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten erhalten, für eine Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor liegen dazu keine Angaben vor. Es muss somit auf Basis der vorliegenden Informationen davon ausgegangen werden, dass die Vortherapie der in die SURPASS-6 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulärer Erkrankung nicht den Empfehlungen der aktuellen NVL Typ-2-Diabetes [3] entsprach. Die Studie SURPASS-6 wurde multizentrisch in Nordamerika, Südamerika, Europa sowie Asien durchgeführt und innerhalb der Kontinente wiederum in verschiedenen Ländern. Es ist daher von sehr heterogenen und von dem deutschen Versorgungskontext abweichenden Versorgungsstandards auszugehen.

Insgesamt ist die Studie SURPASS-6 nicht geeignet für die Nutzenbewertung von Tirzepatid zusätzlich zu anderen Arzneimitteln bei Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 (ohne bzw. mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung), die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.

I 6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tirzepatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 6.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende

Blutzuckerkontrolle erreicht haben, keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Fragestellung 7) bzw. mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Fragestellung 8), die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, auf Basis der Studie SURPASS-6 jeweils einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

I 7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Tirzepatid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid)^c, ▪ Metformin + Sitagliptin, ▪ Metformin + Empagliflozin, ▪ Metformin + Liraglutid 	Zusatznutzen nicht belegt
2	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Empagliflozin, oder ▪ Metformin + Liraglutid, oder ▪ Metformin + Dapagliflozin 	Zusatznutzen nicht belegt
3	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin, oder ▪ Metformin + Empagliflozin + Liraglutid 	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 5: Tirzepatid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
4	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Empagliflozin + Liraglutid, oder ▪ Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid 	Zusatznutzen nicht belegt
5	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin^d + Metformin 	Zusatznutzen nicht belegt
6	Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin^d + Metformin + Empagliflozin, oder ▪ Humaninsulin^d + Metformin + Dapagliflozin, oder ▪ Humaninsulin^d + Metformin + Liraglutid 	Zusatznutzen nicht belegt
7	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])^d 	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 5: Tirzepatid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
8	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])^d 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ 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. ▫ Laut der aktuellen Dosierungsempfehlung von Metformin [2] kommt Metformin für eine breitere Patientenpopulation infrage, einschließlich der Patientinnen und Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (GFR \geq 30 ml/min). Da nur ein geringer Anteil von Patientinnen und Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation aufweist, wird von einer separaten Benennung der Patientinnen und Patienten mit Metformin-Kontraindikation abgesehen. ▫ Auf Basis der Ergebnisse von kardiovaskulären Outcome Studien sowie der Empfehlungen der Leitlinie [3], 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. ▫ Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von Komorbiditäten bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, KHK u. a.) und im Besonderen bei Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten, eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der jeweiligen Komorbiditäten, insbesondere durch Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung des Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt wird. ▫ Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>			

Tabelle 5: Tirzepatid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
			<p>c. Es kommen für Fragestellung 1 die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid oder Glimperid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimperid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar und wird daher in Studien, gemäß bisherigen Beschlüssen im Bereich Diabetes mellitus Typ 2, als Komparator akzeptiert.</p> <p>d. Die Indikationsstellung für eine Insulintherapie sollte sorgfältig geprüft werden. Eine Insulintherapie wird gemäß Leitlinie [3] bei Nicht-Erreichen des individuellen Therapieziels trotz Intensivierung mit anderen Antidiabetika empfohlen, sowie bei metabolischen Entgleisungen, bei Gabe von diabetogenen Medikamenten (z. B. Glukokortikoide), bei stark eingeschränkter Nierenfunktion. 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.</p> <p>Für Insulin-Analoga bestehen nach derzeitigem allgemein anerkannten 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.</p> <p>Bei Insulin glargin handelt es sich um ein Insulinanalogon, das zwar nicht explizit als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, aber es wird dennoch unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage als geeigneter Komparator akzeptiert.</p> <p>CT: konventionelle Therapie; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie; KHK: koronare Herzkrankheit; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 8 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Metformin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes: Umsetzung der Durchführungsbeschlüsse der EU [online]. 2017 [Zugriff: 03.01.2024]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-r/metformin.html.
3. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes - Langfassung; Version 3.0 [online]. 2023 [Zugriff: 17.11.2023]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-vers3-0.pdf>.
4. Eli Lilly. Efficacy and Safety of LY3298176 Once Weekly versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk [online]. [Zugriff: 21.12.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002618-11.
5. Eli Lilly. A Study of Tirzepatide (LY3298176) Once a Week Versus Insulin Glargine Once a Day in Participants With Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk (SURPASS-4) [online]. 2022 [Zugriff: 21.12.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03730662>.
6. Eli Lilly. Efficacy and Safety of LY3298176 Once Weekly versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk (SURPASS-4); Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
7. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10313): 1811-1824. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02188-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02188-7).
8. Lilly. Mounjaro [online]. 2023 [Zugriff: 16.11.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Lilly. ABASAGLAR [online]. 2022 [Zugriff: 16.11.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. 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>
11. Eli Lilly. A Randomized, Phase 3, Open-label Trial Comparing the Effect of the Addition of Tirzepatide Once Weekly versus Insulin Lispro (U100) Three Times Daily in Participants with Type 2 Diabetes Inadequat [online]. [Zugriff: 21.12.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000284-23.

12. Eli Lilly. A Study of Tirzepatide (LY3298176) Versus Insulin Lispro (U100) in Participants With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Insulin Glargine (U100) With or Without Metformin (SURPASS-6) [online]. 2023 [Zugriff: 21.12.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04537923>.
13. Eli Lilly. A Randomized, Phase 3, Open-label Trial Comparing the Effect of the Addition of Tirzepatide Once Weekly versus Insulin Lispro (U100) Three Times Daily in Participants with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Insulin Glargine (U100) with or without Metformin (SURPASS-6); Full Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
14. Rosenstock J, Frias JP, Rodbard HW et al. Tirzepatide vs Insulin Lispro Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes: The SURPASS-6 Randomized Clinical Trial. JAMA 2023; 330(17): 1631-1640. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.20294>.
15. Lilly. HUMALOG [online]. 2022 [Zugriff: 16.11.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. Merck. Glucophage 500 mg/850 mg/1000 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 16.11.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
tirzepatide OR LY-3298176

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
tirzepatid* OR LY3298176 OR LY-3298176 OR (LY 3298176)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
tirzepatide OR LY3298176 OR LY-3298176 OR LY 3298176

I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie SURPASS-4

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid vs. Insulin glargin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SURPASS-4	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem kardiovaskulären Risiko ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ vorbehandelt mit 1–3 OADs^c in stabiler Dosierung ≥ 3 Monate vor Screening ▪ HbA1c ≥ 7,5 % und ≤ 10,5 % zum Screening 	Tirzepatid 5 mg (N = 329) Tirzepatid 10 mg (N = 330) ^d Tirzepatid 15 mg (N = 338) Insulin glargin (N = 1005) ^d davon vom pU vorgelegte Teilpopulation ^e : Tirzepatid 5 mg (n = 32) Tirzepatid 10 mg (n = 34) Tirzepatid 15 mg (n = 41) Insulin glargin (n = 122)	Screening und Lead-in-Phase: 3 Wochen Behandlung: 52 bis maximal 104 Wochen Beobachtung: 4 Wochen	187 Zentren in Argentinien, Australien, Brasilien, Griechenland, Israel, Kanada, Mexiko, Polen, Rumänien, Russland, Slowakei, Spanien, Taiwan, Vereinigte Staaten 11/2018–04/2021 Datenschnitte (Database locks): ▪ 21.02.2021 ^f ▪ 05.05.2021	primär: Änderung des HbA1c-Wertes sekundär: Gesamtmortalität, Morbidität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU in Modul 4.</p> <p>b. definiert durch ≥ 1 der folgenden Kriterien: koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit vermutlich atherosklerotischen Ursprungs, zerebrovaskuläre Erkrankung vermutlich atherosklerotischen Ursprungs, Alter ≥ 50 Jahre und chronische Niereninsuffizienz und eGFR < 60 ml/min/1,73 m² bei 2 aufeinanderfolgenden Messungen oder Alter ≥ 50 Jahre und belegte Herzinsuffizienz gemäß der NYHA-Klassifikationen II bis III</p> <p>c. Metformin, SGLT2-Inhibitor und / oder Sulfonylharnstoff</p> <p>d. 2 Patientinnen oder Patienten im Interventionsarm Tirzepatid 10 mg und 5 Patientinnen oder Patienten im Vergleichsarm wurden randomisiert, erhielten aber keine Studienmedikation.</p> <p>e. Patientinnen und Patienten, die zusätzlich zur Studienmedikation mit Metformin + Empagliflozin oder Metformin + Dapagliflozin behandelt wurden.</p> <p>f. Interimsanalyse zur Sicherheit für eine programmweite Metaanalyse kardiovaskulärer Daten (mit Protokoll-Amendment b vom 10.07.2020 eingeführt)</p> <p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NYHA: New York Heart Association; OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid vs. Insulin glargin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich																
SURPASS-4	<p>Tirzepatid 5 mg, 10 mg oder 15 mg s. c., einmal wöchentlich</p> <p>Dosiseskalation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Startdosis für 4 Wochen: 2,5 mg ▪ anschließend alle 4 Wochen Dosiserhöhung um 2,5 mg bis die jeweilige Erhaltungsdosis erreicht ist <p>+ jeweils zusätzlich antidiabetische Begleitmedikation aus 1–3 OADs^b</p>	<p>Insulin glargin (U100) s. c., einmal täglich</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Startdosis: 10 U/Tag ▪ Titration bis zu einem Nüchternblutzucker-Wert < 100 mg/dl (< 5,6 mmol/l)^a 																
	<p>Dosisreduktion auf niedrigere Dosis (5 mg oder 10 mg) aufgrund von gastrointestinalen Ereignissen oder bei Toxizität nur einmalig und nur während der Eskalation erlaubt</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Titrationsschema:</th> </tr> <tr> <th>Nüchternblutzucker-Wert^a (mg/dl)</th> <th>Insulin glargin (U100)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 70</td> <td>Dosisenkung um 2–4 U^c</td> </tr> <tr> <td>71–99</td> <td>keine Dosisanpassung</td> </tr> <tr> <td>100–119</td> <td>Dosiserhöhung um 2 U</td> </tr> <tr> <td>120–139</td> <td>Dosiserhöhung um 4 U</td> </tr> <tr> <td>140–179</td> <td>Dosiserhöhung um 6 U</td> </tr> <tr> <td>≥ 180</td> <td>Dosiserhöhung um 8 U</td> </tr> </tbody> </table> <p>Dosisenkung um 2–4 U außerdem bei</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ mehreren nicht schweren hypoglykämischen Episoden am Tag und / oder ▪ ≥ 1 schweren Hypoglykämie^d oder ▪ selbstgemessenem Nüchternblutzucker-Wert < 54 mg/dl (< 3,0 mmol/l) 	Titrationsschema:		Nüchternblutzucker-Wert ^a (mg/dl)	Insulin glargin (U100)	≤ 70	Dosisenkung um 2–4 U ^c	71–99	keine Dosisanpassung	100–119	Dosiserhöhung um 2 U	120–139	Dosiserhöhung um 4 U	140–179	Dosiserhöhung um 6 U	≥ 180	Dosiserhöhung um 8 U
Titrationsschema:																		
Nüchternblutzucker-Wert ^a (mg/dl)	Insulin glargin (U100)																	
≤ 70	Dosisenkung um 2–4 U ^c																	
71–99	keine Dosisanpassung																	
100–119	Dosiserhöhung um 2 U																	
120–139	Dosiserhöhung um 4 U																	
140–179	Dosiserhöhung um 6 U																	
≥ 180	Dosiserhöhung um 8 U																	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid vs. Insulin glargin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1–3 OADs^b in stabiler Dosierung ≥ 3 Monate vor Screening und unverändert während der Studie <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Insulintherapien^e ▪ andere Medikamente zur Senkung des Blutzuckers und zur Förderung der Gewichtsabnahme ≤ 3 Monate vor Screening ▪ systemische Glukokortikoide^f in chronischer (> 2 Wochen) Gabe oder ≤ 1 Monat vor Screening <p>Weitere erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zusätzliche antihyperglykämische Medikamente bei schwerer andauernder Hyperglykämie als Notfalltherapie^g oder bei frühzeitigem Abbruch der Studienbehandlung ▪ Kurzzeit-Behandlung (≤ 14 Tage) mit einem anderen Insulin in bestimmten klinischen Situationen^h ▪ jegliche während der Studie erforderliche Begleitbehandlung, wenn sie die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit nicht beeinträchtigt <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren, Amylin-Analoga 	
<p>a. basierend auf dem Medianwert der letzten 3 selbstgemessenen Nüchternblutzucker-Werte b. Metformin, SGLT2-Inhibitor und / oder Sulfonylharnstoff c. Die Dosis sollte bei nur einer hypoglykämischen Episode mit selbstgemessenem Nüchternblutzucker-Wert ≥ 54 mg/dl ($\geq 3,0$ mmol/l) und ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l) nicht geändert werden. d. definiert als „Fremdhilfe bei Therapie erforderlich“ e. Andere Insulintherapien waren nur erlaubt für die Behandlung eines Schwangerschaftsdiabetes oder kurzzeitig (≤ 14 Tage) z. B. bei akuten Erkrankungen, einem Krankenhausaufenthalt oder einer elektiven Operation. f. Topische, intraokulare, intranasale oder inhalative Anwendungen waren erlaubt. g. Nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers; einschließlich Basalinsulin und schnell wirkendes Insulin; im Vergleichsarm waren zusätzliche antihyperglykämische Medikamente nur bei fehlendem Ansprechen auf weitere Dosisanpassungen von Insulin glargin erlaubt. h. z. B. elektive Operationen, während einer Hospitalisierung, aufgrund hyperosmolarer Zustände DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; GLP-1: Glukagon-like Peptide 1; OAD: orales Antidiabetikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; SGLT2: Natrium-Glukose-Cotransporter 2; U: Einheit</p>		

I Anhang C Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie SURPASS-6

Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SURPASS-6	RCT, offen, parallel	<p>erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ vorbehandelt mit Basalinsulin^b ± OADs^c ≥ 90 Tage vor Studieneinschluss ▪ HbA1c ≥ 7,5 % und ≤ 11 % zu Studieneinschluss und ▪ für Patientinnen und Patienten, die eine Optimierung von Insulin glargin (U100) benötigen □ HbA1c ≥ 7,5 % und ≤ 11 % zu Visite 5 (vor Randomisierung) 	<p>Tirzepatid 5 mg + Insulin glargin ± Metformin (N = 243)</p> <p>Tirzepatid 10 mg + Insulin glargin ± Metformin (N = 238)</p> <p>Tirzepatid 15 mg + Insulin glargin ± Metformin (N = 236)</p> <p>Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin (N = 711)^d</p> <p>davon vom pU vorgelegte Teilpopulationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Teilanwendungsgebiet d1^e <ul style="list-style-type: none"> □ Tirzepatid gepoolt + Insulin glargin ± Metformin (n = 584) □ Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin (n = 587)^d ▪ Teilanwendungsgebiet d2^f <ul style="list-style-type: none"> □ Tirzepatid gepoolt + Insulin glargin ± Metformin (n = 133) □ Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin (n = 124) 	<p>Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5 Wochen für Patientinnen und Patienten, die keine Optimierung ihrer Insulin glargin-Therapie benötigen ▪ 12 Wochen einschließlich 9- bzw. 10-wöchiger Insulin-Optimierungsphase für Patientinnen und Patienten, die eine Optimierung ihrer Insulin glargin-Therapie benötigen <p>Behandlung: 52 Wochen</p> <p>Beobachtung: 4 Wochen</p>	<p>135 Zentren in Argentinien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Griechenland, Italien, Mexiko, Rumänien, Russland, Slowakei, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, Vereinigte Staaten</p> <p>10/2020–11/2022</p> <p>Datenschnitt (Database Lock): 12.11.2022</p>	<p>primär: Änderung des HbA1c-Wertes</p> <p>sekundär: Gesamtmortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU in Modul 4.</p> <p>b. NPH-Insulin, Insulin glargin (U100), Insulin glargin (U300), Insulin detemir (U100), Insulin degludec (U100) oder Insulin degludec (U200)</p> <p>c. bis zu 2 der folgenden Substanzen: Metformin in stabiler Dosis ≥ 1500 mg/Tag und bis zur Maximaldosis gemäß länderspezifischer Zulassung, Sulfonylharnstoffe oder DPP-4-Inhibitoren</p> <p>d. 3 Patientinnen oder Patienten im Vergleichsarm wurden randomisiert, erhielten aber keine Studienmedikation.</p> <p>e. Patientinnen und Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</p> <p>f. Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</p> <p>DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NPH-Insulin: neutrales Protamin Hagedorn-Insulin; OAD: orales Antidiabetikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; U: Einheit; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 9: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	
SURPASS-6	Tirzepatid 5 mg, 10 mg oder 15 mg s. c. ^a , einmal wöchentlich Dosisescalation: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Startdosis für 4 Wochen: 2,5 mg ▪ anschließend alle 4 Wochen Dosiserhöhung um 2,5 mg bis die jeweilige Erhaltungsdosis erreicht ist + Insulin glargin (U100) ^b s. c., einmal täglich ± Metformin ≥ 1500 mg/Tag ^c	Insulin lispro (U100) s. c., 3-mal täglich vor den Mahlzeiten <ul style="list-style-type: none"> ▪ Startdosis: 4 U ▪ Titration bis zu einem Nüchternblutzucker-Wert von 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l)^d vor den Mahlzeiten und zur Schlafzeit + Insulin glargin (U100) ^b s. c., einmal täglich ± Metformin ≥ 1500 mg/Tag ^c	
		Titrationsschema Insulin lispro (U100)^e:	
		Nüchternblutzucker-Wert ^d (mg/dl)	Insulin lispro
		≤ 70 71–99 100–125 ≥ 126	Dosissenkung um 2 U Dosissenkung um 1 U keine Dosisanpassung Dosiserhöhung um 2 U
Dosissenkung um 2 U außerdem bei <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwerer Hypoglykämie^f oder ▪ selbstgemessenem Nüchternblutzucker-Wert < 54 mg/dl (< 3,0 mmol/l) 			
Dosisanpassung für Insulin glargin (U100) gemäß Titrationsschema (bis zu einem Nüchternblutzucker-Wert von 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l)^{d, g} <ul style="list-style-type: none"> ▪ ab Woche 5 in den Interventionsarmen, ab Woche 1 im Vergleichsarm: 			
Nüchternblutzucker-Wert ^d (mg/dl)	Insulin glargin		
≤ 70 71–99 100–125 126–149 150–179 ≥ 180	Dosissenkung um 4 U Dosissenkung um 2 U keine Dosisanpassung Dosiserhöhung um 2 U Dosiserhöhung um 4 U Dosiserhöhung um 6 U		
Dosissenkung um 4 U außerdem bei <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwerer Hypoglykämie^f oder ▪ selbstgemessenem Nüchternblutzucker-Wert < 54 mg/dl (< 3,0 mmol/l) ▪ Unterbrechung oder Abbruch bei wiederholten Hypoglykämien erlaubt 			

Tabelle 9: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Basalinsulin^h ± bis zu 2 der folgenden Wirkstoffe ≥ 90 Tage vor Screening<ul style="list-style-type: none">▫ in stabiler Dosierung Metformin ≥ 1500 mg/Tag bis zur Maximaldosis gemäß länderspezifischer Zulassung▫ Sulfonylharnstoffe▫ DPP-4-Inhibitoren <p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none">▪ andere Medikamente zur Senkung des Blutzuckersⁱ und zur Förderung der Gewichtsabnahme ≤ 90 Tage vor Screening▪ systemische Glukokortikoide^j in chronischer (> 2 Wochen) Gabe oder ≤ 1 Monat vor Screening <p>Weitere nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren, Pramlintid▪ andere Basalinsuline^k und andere prandiale Insuline^k <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none">▪ jegliche während der Studie erforderliche Begleitbehandlung, wenn sie die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit der Studieninterventionen nicht beeinträchtigt	

Tabelle 9: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>a. Dosisanpassungen nach Dosisescalation während der Studie nicht erlaubt</p> <p>b. Patientinnen und Patienten, die vor Studieneintritt mit einem anderen Insulinregime behandelt worden waren oder bei denen ein Absetzen von Sulfonylharnstoffen und / oder DPP-4-Inhibitoren erforderlich war (Gruppe 2), stellten vor Randomisierung (zu Visite 2) auf Insulin glargin (U100) um und es erfolgte eine 10-wöchige Optimierung der Therapie. Patientinnen und Patienten, die bereits mit Insulin glargin (U100) behandelt worden waren (Gruppe 1) und bei denen zu Visite 3 der Medianwert der letzten 3 selbstgemessenen Nüchternblutzucker-Werte > 125 mg/dl (> 6,9 mmol/l) war (Gruppe 1B), mussten ebenfalls über 9 Wochen die Therapie optimieren. War der Wert ≤ 125 mg/dl (≤ 6,9 mmol/l) wurde die Dosis von Insulin glargin nicht angepasst (Gruppe 1A) (außer z. B. bei Hypoglykämie oder schwerer Hyperglykämie). Zielbereich für den Nüchternblutzucker war 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l). Nach Randomisierung und mit Beginn der Studienbehandlung wurde die Insulin glargin-Dosis dann in beiden Armen vorübergehend um 30 % reduziert, im Interventionsarm bis Visite 10, im Vergleichsarm bis Visite 6. Danach erfolgte die Titration von Insulin glargin (U100) gemäß vorgegebenem Titrationsschema.</p> <p>c. Dosisanpassungen oder Therapieabbruch während der Studie nicht erlaubt, außer</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei erhöhtem hypoglykämischen Risiko, wenn bereits eine Anpassung der Insulindosen erfolgt war - wenn Patientinnen und Patienten Kontraindikation entwickelten - bei schwerer anhaltender Hyperglykämie <p>Eine Unterbrechung < 14 Tage war gemäß länderspezifischer Fachinformation erlaubt.</p> <p>d. basierend auf dem Medianwert der letzten 3 selbstgemessenen Nüchternblutzucker-Werten</p> <p>e. Bis Woche 24 erfolgte die Dosisanpassung 2-mal wöchentlich, danach nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers 1-mal wöchentlich. Bei Erreichen des Zielwertes an zwei aufeinanderfolgenden Wochen und zusätzlich einer niedrigen Dosis von Insulin lispro für die entsprechende Mahlzeit (< 4 U) konnte nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers die Insulin-Dosis für die entsprechende Mahlzeit ausgesetzt werden.</p> <p>f. definiert als „Fremdhilfe bei Therapie erforderlich“</p> <p>g. Bei Erreichen des Zielwertes an zwei aufeinanderfolgenden Wochen und zusätzlich einer niedrigen Dosis von Insulin glargin (< 10 U) konnte nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers die Gabe von Insulin glargin vorübergehend ausgesetzt werden; wurde der Zielwert bei Re-Evaluierung (alle 2 Wochen) nicht mehr erreicht, sollte wieder mit der Gabe von Insulin begonnen werden.</p> <p>h. NPH-Insulin, Insulin glargin (U100), Insulin glargin (U300), Insulin detemir (U100), Insulin degludec (U100) oder Insulin degludec (U200)</p> <p>i. Als Begleitbehandlung nur erlaubt bei schwerer anhaltender Hyperglykämie als Notfall-Therapie 24 Wochen nach Randomisierung, bei dauerhaftem Abbruch der Studienmedikation oder während der Safety Follow-up-Phase.</p> <p>j. Topische, intraokulare, intranasale oder inhalative Anwendungen waren erlaubt.</p> <p>k. kurzzeitig (≤ 14 Tage) in bestimmten klinischen Situationen erlaubt z. B. einem Krankenhausaufenthalt, einer elektiven Operation oder aufgrund hyperosmolarer Zustände</p> <p>DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; GLP-1: Glukagon-like Peptide 1; NPH-Insulin: neutrales Protamin Hagedorn-Insulin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; U: Einheit</p>	

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„In der FI von Mounjaro® werden keine Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals sowie an die Infrastruktur- und die Behandlungsdauer genannt.

Die Anfangsdosis von Tirzepatid beträgt 2,5 mg einmal wöchentlich. Nach 4 Wochen sollte die Dosis auf 5 mg einmal wöchentlich erhöht werden. Bei Bedarf kann die Dosis in 2,5 mg-Schritten weiter erhöht werden, nachdem eine Behandlung mindestens 4 Wochen mit der jeweils aktuellen Dosis erfolgt ist.

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 5, 10 oder 15 mg.

Die Höchstdosis beträgt 15 mg einmal wöchentlich.

Wenn Tirzepatid zu einer bestehenden Therapie mit Metformin und/oder einem SGLT 2-Hemmer hinzugefügt wird, kann die aktuelle Dosis von Metformin und/oder SGLT 2-Hemmer beibehalten werden.

Wenn Tirzepatid zu einer bestehenden Therapie mit einem SU und/oder Insulin hinzugefügt wird, kann eine Reduktion der SU- oder Insulindosis in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern. Zur Anpassung der SU- und Insulindosis ist eine Blutzuckerselbstkontrolle erforderlich. Es wird empfohlen, die Insulindosis schrittweise zu reduzieren.

Es ist keine Dosisanpassung aufgrund von Alter, Geschlecht, Herkunft, ethnischer Zugehörigkeit oder Körpergewicht notwendig.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion einschließlich terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Erfahrungen mit der Anwendung von Tirzepatid bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und ESRD sind begrenzt.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tirzepatid bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Mounjaro wird subkutan in Bauch, Oberschenkel oder Oberarm injiziert.

Die Dosis kann zu jeder Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten verabreicht werden.

Die Injektionsstellen sollten bei jeder Dosis gewechselt werden. Wenn ein Patient auch Insulin injiziert, sollte er Mounjaro an einer anderen Injektionsstelle injizieren.

Patienten und ihre Betreuer sollten vor der Anwendung von Mounjaro zur subkutanen Injektionstechnik geschult werden.

Gegenanzeigen sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 der FI genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung betreffend: Akute Pankreatitis, Hypoglykämie, GI Wirkungen, Schwere GI Erkrankungen, Diabetische Retinopathie und Ältere Patienten. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen: Tirzepatid verursacht eine verzögerte Magenentleerung und hat damit potenziell Auswirkungen auf die Absorptionsrate von gleichzeitig verabreichten oralen Arzneimitteln.

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Tirzepatid bei Schwangeren vor.

Es ist nicht bekannt, ob Tirzepatid in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kleinkind kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Wirkung von Tirzepatid auf die Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt.

Tirzepatid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn Tirzepatid in Kombination mit einem SU oder Insulin angewendet wird, sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, um eine Hypoglykämie beim Autofahren und beim Bedienen von Maschinen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4 der FI).

Die am häufigsten berichteten NW waren GI Störungen, einschließlich Übelkeit (sehr häufig), Durchfall (sehr häufig) und Erbrechen (häufig). Im Allgemeinen waren diese Reaktionen meist leicht oder mäßig, traten häufiger während einer Dosissteigerung auf und nahmen mit der Zeit ab.

Ausführlichere Informationen sind der FI zu entnehmen. Aus dem EPAR ergeben sich keine besonderen Anforderungen für das Inverkehrbringen oder Bedingungen oder Einschränkung für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A–D, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.8
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.8
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.9
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A–D, Abschnitt 3.3)	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer	II.13
II 2.2 Verbrauch.....	II.13
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.14
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.14
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.15
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.17
II 2.7 Versorgungsanteile	II.30
II 3 Literatur.....	II.31

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.9
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.17

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CT	Conventional Therapy (konventionelle Insulintherapie)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICT	Intensified Conventional Therapy (intensivierte Insulintherapie)
IE	internationale Einheiten
NPH	Neutrales-Protamin-Hagedorn
pU	pharmazeutischer Unternehmer
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A–D, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach ist Tirzepatid angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend eingestelltem T2DM als Ergänzung zu Diät und Bewegung

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

Die Zielpopulation unterteilt sich nach den Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) weiter in 8 Fragestellungen. Der G-BA benennt dabei keine separate Fragestellung für Tirzepatid als Monotherapie, weil davon ausgegangen wird, dass nur ein geringer Anteil von Patientinnen und Patienten mit T2DM im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation aufweist.

- **Fragestellung 1:** Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.
- **Fragestellung 2:** Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.
- **Fragestellung 3:** Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht.
- **Fragestellung 4:** Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende

Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht.

- **Fragestellung 5:** Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht.
- **Fragestellung 6:** Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht.
- **Fragestellung 7:** Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.
- **Fragestellung 8:** Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass insbesondere bei adipösen Menschen mit T2DM ein hoher therapeutischer Bedarf für wirksame und nicht-invasive antidiabetische Therapien bestehe, die eine Gewichtsabnahme mit guter Diabeseinstellung im normoglykämischen Bereich bewirken und somit die Diabetes- und Adipositas-assoziierte Morbidität und Mortalität reduzieren können.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) auf den Beschluss des G-BA zu Ertugliflozin im deckungsgleichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2022 [2]. Auf Basis dessen gibt der pU für das vorliegende Anwendungsgebiet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Fragestellung	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a
1	<u>Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> , die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus <u>1 blutzuckersenkenden Arzneimittel</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	334 000–437 000
2	<u>Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> , die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus <u>1 blutzuckersenkenden Arzneimittel</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	205 000–308 000
3	<u>Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> , die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus <u>2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die <u>keine Indikation für eine Insulintherapie</u> besteht	42 000–54 000
4	<u>Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> , die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus <u>2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die <u>keine Indikation für eine Insulintherapie</u> besteht	25 000–38 000
5	<u>Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> , die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus <u>mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine <u>Indikation für eine Insulintherapie</u> besteht	186 000–243 000
6	<u>Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> , die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus <u>mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine <u>Indikation für eine Insulintherapie</u> besteht	114 000–172 000
7	<u>Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> und die mit ihrem bisherigen <u>Insulinregime</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	344 000–451 000
8	<u>Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> und die mit ihrem bisherigen <u>Insulinregime</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	211 000–318 000
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2		

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU, bei der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation den Beschluss zu Ertugliflozin aus dem Jahr 2022 [2] zugrunde zu legen, ist vor dem Hintergrund des deckungsgleichen Anwendungsgebietes nachvollziehbar. Im dazugehörigen Addendum zum Auftrag zu Ertugliflozin [3] wurde auf Limitationen wie eine eingeschränkte Aktualität der zugrundeliegenden Daten hingewiesen. Diese Limitationen sind auch für das vorliegende Verfahren anzunehmen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des T2DM für Deutschland begrenzt und heterogen ist. Er geht von einer Zunahme der Prävalenz bis einschließlich zum Jahr 2028 basierend auf einer eigenen Vorausberechnung auf Grundlage von Daten des Versorgungsatlas Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung [4] aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Tirzepatid	Erwachsene mit unzureichend eingestelltem T2DM als Ergänzung zu Diät und Bewegung ^b		Der pU legt den G-BA-Beschluss zu Ertugliflozin im deckungsgleichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2022 zugrunde [2]. Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar.
	1 <u>Insulin-naïve</u> Erwachsene mit T2DM <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> , die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus <u>1 blutzuckersenkenden Arzneimittel</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	334 000– 437 000	
	2 <u>Insulin-naïve</u> Erwachsene mit T2DM <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> , die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus <u>1 blutzuckersenkenden Arzneimittel</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	205 000– 308 000	
	3 <u>Insulin-naïve</u> Erwachsene mit T2DM <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> , die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus <u>2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die <u>keine Indikation für eine Insulintherapie besteht</u>	42 000– 54 000	
	4 <u>Insulin-naïve</u> Erwachsene mit T2DM <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> , die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus <u>2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die <u>keine Indikation für eine Insulintherapie besteht</u>	25 000– 38 000	
	5 <u>Insulin-naïve</u> Erwachsene mit T2DM <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> , die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus <u>mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine <u>Indikation für eine Insulintherapie besteht</u>	186 000– 243 000	
	6 <u>Insulin-naïve</u> Erwachsene mit T2DM <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> , die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus <u>mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine <u>Indikation für eine Insulintherapie besteht</u>	114 000– 172 000	

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
	7 <u>Insulin-erfahrene</u> Erwachsene mit T2DM <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> , die mit ihrem bisherigen <u>Insulinregime</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	344 000– 451 000	
	8 <u>Insulin-erfahrene</u> Erwachsene mit T2DM <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> , die mit ihrem bisherigen <u>Insulinregime</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	211 000– 318 000	
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Der G-BA benennt keine separate Fragestellung für Tirzepatid als Monotherapie, weil er davon ausgeht, dass nur ein geringer Anteil von Patientinnen und Patienten mit T2DM im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation aufweist.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A–D, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A–D (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Fragestellung 1: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben:
 - 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
- Fragestellung 2: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 1 blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben:
 - Metformin + Empagliflozin, oder
 - Metformin + Liraglutid, oder
 - Metformin + Dapagliflozin
- Fragestellung 3: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht:
 - Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin, oder
 - Metformin + Empagliflozin + Liraglutid
- Fragestellung 4: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende

Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht:

- Metformin + Empagliflozin + Liraglutid, oder
- Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid
- Fragestellung 5: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht:
 - Humaninsulin + Metformin
- Fragestellung 6: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht:
 - Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin, oder
 - Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin, oder
 - Humaninsulin + Metformin + Liraglutid
- Fragestellung 7: Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben:
 - Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])
- Fragestellung 8: Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben:
 - Eskalation der Insulintherapie (CT ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. ICT)

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten auf Grundlage der Angaben des pU in Modul 3 A-D ist überwiegend nicht (vollständig) nachvollziehbar. Bei der Kostenbewertung wurde deshalb ausgehend von den Angaben des pU auf die getroffenen Annahmen in den einzelnen Kostenkomponenten geschlossen. Berücksichtigt wurden hierbei die Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch, zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels, der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Modul 3 A-D in Kombination mit der vom pU zusätzlich eingereichten

Tabellenkalkulation. Es zeigen sich in allen Kostenkomponenten Abweichungen zwischen den Angaben des pU in Modul 3 A–D und den Angaben in der vom pU zusätzlich eingereichten Tabellenkalkulation. In den nachfolgenden Abschnitten werden deshalb nur die Annahmen adressiert, die in die Berechnung der Jahrestherapiekosten eingeflossen zu sein scheinen und die sich wesentlich auf die Berechnung der Jahrestherapiekosten auswirken.

Außerdem scheint der pU bei der angenommenen Behandlungsdauer und dem angenommenen Verbrauch nicht einheitlich gerundet zu haben. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich teilweise eine abweichende Anzahl der Behandlungstage sowie ein abweichender Gesamtverbrauch pro Jahr.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Tirzepatid und zu den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen weitgehend der jeweiligen Fachinformation [1,5-13].

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Tirzepatid und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen weitgehend den Fachinformationen [1,5-13]. Die folgenden Aspekte sind jedoch zu beachten:

Bei Liraglutid geht der pU von einem täglichen Verbrauch von 1,5 mg aus. Gemäß Fachinformation [10] beträgt die Erhaltungsdosis jedoch 1,2 mg bis 1,8 mg.

Für Empagliflozin gibt der pU korrekt einen täglichen Verbrauch von 10 mg bis 25 mg an [7], berücksichtigt die Untergrenze des Verbrauchs nachfolgend allerdings nicht bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten.

Der Verbrauch von Humaninsulin richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht von 77 kg gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [14] zugrunde. Mittlerweile sind für Erwachsene die Angaben des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2021 verfügbar [15]. Denen zufolge liegt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen bei 77,7 kg. Legt man das höhere Körpergewicht der Erwachsenen zugrunde, ergibt sich für Humaninsulin ein höherer Verbrauch als vom pU angegeben.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt die Kosten von Tirzepatid in verschiedener Dosierung und in verschiedenen Packungsgrößen mit insgesamt 15 Präparaten an. Zum Stand der Lauer-Taxe (Stichtag 01.12.2023), der überwiegend erstmaligen Listung der Präparate, sind der Lauer-Taxe lediglich Angaben zu 4 Präparaten zu entnehmen. Hierfür stimmen die Angaben des pU weitgehend mit den Angaben der Lauer-Taxe überein. Zum aktuelleren Stand (01.02.2024) stimmen die Angaben des pU zum Herstellerrabatt mit der Lauer-Taxe nicht überein. Zu den anderen 11 Präparaten, die der pU bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt, finden sich in der Lauer-Taxe auch zum Stand 01.02.2024 keine Angaben.

Die Angaben des pU zu den Kosten der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben weitgehend korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2023 wieder. Hierbei ist jedoch folgendes zu beachten:

Für Metformin, Glibenclamid, Glimepirid und Humaninsulin gibt der pU jeweils einen geringfügig zu hohen Rabatt auf Basis des Festbetrags an.

Der pU gibt für Humaninsulin die Kosten einer Packung mit 3000 internationalen Einheiten (IE) an, mittlerweile gibt es auch Packungen mit 5000 IE, die bezogen auf den Preis pro IE wirtschaftlicher sind. Die Packungen mit 5000 IE betreffen ausschließlich Basal- und Bolusinsulin, jedoch nicht Mischinsulin.

Der pU macht ausschließlich Angaben zu den Kosten von Glimepirid 1 mg. Es ist unklar, ob der pU die Kosten für Glimepirid 6 mg (ein wirtschaftlicheres Präparat für den Verbrauch von 6 mg) berücksichtigt.

Die Kosten für Empagliflozin 10 mg (entspricht der Verbrauchsuntergrenze, siehe Abschnitt II 2.2) berücksichtigt der pU nicht.

Für Sitagliptin berücksichtigt der pU korrekt eines der wirtschaftlichsten Präparate.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für die Behandlung mit Tirzepatid setzt der pU Kosten für 1-mal wöchentlich zu verwendende Einzelspritzen an. Hierfür geht er von den Kosten auf Basis des Herstellerabgabepreises aus. Ein Apothekenverkaufspreis ist der Lauer-Taxe für das vom pU gewählte Produkt jedoch nicht zu entnehmen.

Für die Behandlung mit Liraglutid setzt der pU Kosten für die 1-mal tägliche Anwendung von Einmalnadeln an.

Für die Behandlung mit Neutralen-Protamin-Hagedorn(NPH)-Insulin, der CT (Mischinsulin) sowie der ICT (NPH-Insulin + Bolusinsulin) setzt der pU jeweils Kosten für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln an. Der pU legt im Rahmen einer CT bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten einen 1- bis 3-mal täglichen Verbrauch zugrunde. Für die ICT setzt der pU einen entsprechend höheren Verbrauch von Blutzuckerteststreifen und Lanzetten von 4- bis 6-mal täglich sowie für die Einmalnadeln zur Insulinapplikation einen Verbrauch von 4- bis 5-mal täglich an.

Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation bei der Anwendung von Humaninsulin jeweils Kosten für ein Blutzuckermessgerät, eine Stechhilfe sowie einen Insulinpen veranschlagt werden.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Tirzepatid Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 2979,70 € bis 3994,64 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Lediglich 4 Präparate sind in der Lauer-Taxe aufgelistet. Die Präparate, die der pU für die Berechnung der Arzneimittelkosten heranzieht, sind in der Lauer-Taxe nicht prüfbar (siehe Abschnitt II 2.3), weswegen die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten nicht bewertbar sind. Legt man die in der Lauer-Taxe verfügbaren Präparate zugrunde, sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten unterschätzt. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich grundsätzlich aus den Fachinformationen.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Nachfolgend werden die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet:

- Metformin: Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind trotz des geringfügig überschätzten Rabatts auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel.
- Glibenclamid: Die Untergrenze der Jahrestherapiekosten ist überschätzt. Die Obergrenze ist bei geringfügig überschätztem Rabatt auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel.
- Glimepirid: Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind für die Untergrenze bei geringfügig überschätztem Rabatt auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel. Für die Obergrenze ist unklar, ob der pU die Kosten für Glimepirid 6 mg (ein wirtschaftlicheres Präparat) bei der Kostenberechnung berücksichtigt hat.
- Sitagliptin: Die Jahrestherapiekosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt korrekt eines der wirtschaftlichsten Präparate.

- Empagliflozin: Für Empagliflozin (25 mg) sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten unterschätzt. Der pU stellt die Jahrestherapiekosten für die Untergrenze des Verbrauchs (10 mg) nicht dar.
- Liraglutid: Dadurch, dass der pU für den täglichen Verbrauch 1,5 mg ansetzt statt der Spanne von 1,2 mg bis 1,8 mg, sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten ebenfalls der Mittelwert einer Spanne.
- Dapagliflozin: Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Dapagliflozin sind plausibel.
- Dulaglutid: Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten von Dulaglutid sind in der Größenordnung plausibel.
- Humaninsulin: Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten von Humaninsulin sind trotz des geringfügig überschätzten Rabatts auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel. Es ist darauf hinzuweisen, dass der pU eine Packung mit 3000 IE zugrunde legt, mittlerweile gibt es auch Packungen mit 5000 IE, die wirtschaftlicher sind bezogen auf den Preis pro IE. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich grundsätzlich aus den Fachinformationen.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Tirzepatid +	Erwachsene mit unzureichend eingestelltem T2DM als Ergänzung zu Diät und Bewegung ^b	2968,23–3983,17	11,47	0	2979,70–3994,64	Die Präparate, die der pU für die Berechnung der Arzneimittelkosten heranzieht, sind in der Lauer-Taxe nicht prüfbar, weswegen die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten nicht bewertbar sind. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich grundsätzlich aus den Fachinformationen.
mögliche Kombinationspartner						
Metformin oder		33,35–100,04	0	0	33,35–100,04	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind trotz des geringfügig überschätzten Rabatts auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel.
Glibenclamid oder		26,16–78,47	0	0	26,16–78,47	Die Untergrenze ist überschätzt. Die Obergrenze ist bei geringfügig überschätztem Rabatt auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Glimepirid oder		29,78–138,45	0	0	30,24–151,98	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind für die Untergrenze bei geringfügig überschätztem Rabatt auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel. Für die Obergrenze ist unklar, ob der pU die Kosten für Glimepirid 6 mg (ein wirtschaftlicheres Präparat) bei der Kostenberechnung berücksichtigt hat. Außerdem ist unklar, warum sich die Arzneimittelkosten von den Jahrestherapiekosten unterscheiden.
Sitagliptin oder		97,69	0	0	97,69	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt korrekt eines der wirtschaftlichsten Präparate.
Empagliflozin oder		253,21	0	0	253,21	Für Empagliflozin (25 mg) sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten unterschätzt. Der pU stellt die Jahrestherapiekosten für die Untergrenze des Verbrauchs (10 mg) nicht dar.
Dapagliflozin oder		883,67	0	0	883,67	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Humaninsulin		382,70–765,39	197,10–591,30	0	579,80–1356,69	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind trotz des geringfügig überschätzten Rabatts auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich grundsätzlich aus den Fachinformationen.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Fragestellung 1						
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von						
Metformin +	<u>Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> , die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus <u>1 blutzuckersenkenden Arzneimittel</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	33,35–100,04	0	0	33,35–100,04	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind trotz des geringfügig überschätzten Rabatts auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel.
Glibenclamid oder		26,16–78,47	0	0	26,16–78,47	Die Untergrenze ist überschätzt. Die Obergrenze ist bei geringfügig überschätztem Rabatt auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Glimepirid oder		29,78–138,45	0	0	30,24–151,98	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind für die Untergrenze bei geringfügig überschätztem Rabatt auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel. Für die Obergrenze ist unklar, ob der pU die Kosten für Glimepirid 6 mg (ein wirtschaftlicheres Präparat) bei der Kostenberechnung berücksichtigt hat. Außerdem ist unklar, warum sich die Arzneimittelkosten von den Jahrestherapiekosten unterscheiden.
Sitagliptin oder		97,69	0	0	97,69	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt korrekt eines der wirtschaftlichsten Präparate.
Empagliflozin oder		253,21	0	0	253,21	Für Empagliflozin (25 mg) sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten unterschätzt. Der pU stellt die Jahrestherapiekosten für die Untergrenze des Verbrauchs (10 mg) nicht dar.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Liraglutid		1815,28	105,85	0	1921,13	Dadurch, dass der pU für den täglichen Verbrauch 1,5 mg ansetzt statt 1,2 mg bis 1,8 mg, sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten ebenfalls der Mittelwert einer Spanne.
Fragestellung 2						
Metformin +	Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus <u>1 blutzuckersenkenden Arzneimittel</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	33,35–100,04	0	0	33,35–100,04	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind trotz des geringfügig überschätzten Rabatts auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel.
Empagliflozin oder		253,21	0	0	253,21	Für Empagliflozin (25 mg) sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten unterschätzt. Der pU stellt die Jahrestherapiekosten für die Untergrenze des Verbrauchs (10 mg) nicht dar.
Liraglutid oder		1815,28	105,85	0	1921,13	Dadurch, dass der pU für den täglichen Verbrauch 1,5 mg ansetzt statt 1,2 mg bis 1,8 mg, sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten ebenfalls der Mittelwert einer Spanne.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Dapagliflozin		883,67	0	0	883,67	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Fragestellung 3						
Metformin +	Insulin-naive Erwachsene mit T2DM <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> , die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus <u>2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die <u>keine Indikation für eine Insulintherapie</u> besteht	33,35–100,04	0	0	33,35–100,04	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind trotz des geringfügig überschätzten Rabatts auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel.
Empagliflozin +		253,21	0	0	253,21	Für Empagliflozin (25 mg) sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten unterschätzt. Der pU stellt die Jahrestherapiekosten für die Untergrenze des Verbrauchs (10 mg) nicht dar.
Sitagliptin oder		97,69	0	0	97,69	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt korrekt eines der wirtschaftlichsten Präparate.
Liraglutid		1815,28	105,85	0	1921,13	Dadurch, dass der pU für den täglichen Verbrauch 1,5 mg ansetzt statt 1,2 mg bis 1,8 mg, sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten ebenfalls der Mittelwert einer Spanne.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Fragestellung 4						
Metformin +	Insulin-naive Erwachsene mit T2DM <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> , die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus <u>2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die <u>keine Indikation für eine Insulintherapie</u> besteht	33,35–100,04	0	0	33,35–100,04	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind trotz des geringfügig überschätzten Rabatts auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel.
Liraglutid +		1815,28	105,85	0	1921,13	Dadurch, dass der pU für den täglichen Verbrauch 1,5 mg ansetzt statt 1,2 mg bis 1,8 mg, sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten ebenfalls der Mittelwert einer Spanne.
Empagliflozin oder		253,21	0	0	253,21	Für Empagliflozin (25 mg) sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten unterschätzt. Der pU stellt die Jahrestherapiekosten für die Untergrenze des Verbrauchs (10 mg) nicht dar.
Dapagliflozin		883,67	0	0	883,67	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Fragestellung 5						
Humaninsulin +	<u>Insulin-naive</u> Erwachsene mit T2DM <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> , die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus <u>mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende	382,70–765,39	197,10–591,30	0	579,80–1356,69	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind trotz des geringfügig überschätzten Rabatts auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich grundsätzlich aus den Fachinformationen.
Metformin	Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine <u>Indikation für eine Insulintherapie</u> besteht	33,35–100,04	0	0	33,35–100,04	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind trotz des geringfügig überschätzten Rabatts auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Fragestellung 6						
Humaninsulin +	<u>Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> , die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus <u>mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende	382,70–765,39	197,10–591,30	0	579,80–1356,69	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind trotz des geringfügig überschätzten Rabatts auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich grundsätzlich aus den Fachinformationen.
Metformin +	Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine <u>Indikation für eine Insulintherapie</u> besteht	33,35–100,04	0	0	33,35–100,04	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind trotz des geringfügig überschätzten Rabatts auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel.
Empagliflozin oder		253,21	0	0	253,21	Für Empagliflozin (25 mg) sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten unterschätzt. Der pU stellt die Jahrestherapiekosten für die Untergrenze des Verbrauchs (10 mg) nicht dar.
Dapagliflozin oder		883,67	0	0	883,67	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Liraglutid		1815,28	105,85	0	1921,13	Dadurch, dass der pU für den täglichen Verbrauch 1,5 mg ansetzt statt 1,2 mg bis 1,8 mg, sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten ebenfalls der Mittelwert einer Spanne.
Fragestellung 7						
CT ggf. +	Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> , die mit ihrem bisherigen <u>Insulinregime</u> zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	382,70–765,39	197,10–591,30	0	579,80–1356,69	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind trotz des geringfügig überschätzten Rabatts auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich grundsätzlich aus den Fachinformationen.
Metformin oder		33,35–100,04	0	0	33,35–100,04	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind trotz des geringfügig überschätzten Rabatts auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel.
Dulaglutid		1127,52	0	0	1127,52	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
ICT		382,70–765,39	787,67–1108,69	0	1170,37–1874,08	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind trotz des geringfügig überschätzten Rabatts auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich aus den Fachinformationen.
Fragestellung 8						
CT ggf. +	<u>Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben</u>	382,70–765,39	197,10–591,30	0	579,80–1356,69	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind trotz des geringfügig überschätzten Rabatts auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich grundsätzlich aus den Fachinformationen.
Metformin oder		33,35–100,04	0	0	33,35–100,04	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind trotz des geringfügig überschätzten Rabatts auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Empagliflozin oder		253,21	0	0	253,21	Für Empagliflozin (25 mg) sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten unterschätzt. Der pU stellt die Jahrestherapiekosten für die Untergrenze des Verbrauchs (10 mg) nicht dar.
Liraglutid oder		1815,28	105,85	0	1921,13	Dadurch, dass der pU für den täglichen Verbrauch 1,5 mg ansetzt statt 1,2 mg bis 1,8 mg, sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten ebenfalls der Mittelwert einer Spanne.
Dapagliflozin		883,67	0	0	883,67	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
ICT		382,70–765,39	787,67–1108,69	0	1170,37–1874,08	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind trotz des geringfügig überschätzten Rabatts auf Basis des Festbetrags in der Größenordnung plausibel. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich aus den Fachinformationen.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU b. Der G-BA benennt keine separate Fragestellung für Tirzepatid als Monotherapie, weil er davon ausgeht, dass nur ein geringer Anteil von Patientinnen und Patienten mit T2DM im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation aufweist. CT: konventionelle Therapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICT: intensivierte konventionelle Therapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen von Tirzepatid. Tirzepatid stellt nach Aussage des pU im Versorgungskontinuum des T2DM eine weitere Therapiealternative in einer neuen Therapiekategorie dar. Er gibt darüber hinaus an, dass Gegenanzeigen bei der Gabe von Tirzepatid bezüglich einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder der sonstigen Bestandteile des Präparats bestehen.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Eli Lilly Nederland. Fachinformation Mounjaro. Stand: August 2023 [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ertugliflozin (Diabetes mellitus Typ 2). Vom 19. Mai 2022 [online]. 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5429/2022-05-19_AM-RL-XII_Ertugliflozin_D-756_BAnz.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ertugliflozin (Diabetes mellitus Typ 2) – Addendum zum Auftrag A21-15. IQWiG-Berichte – Nr. 1345 [online]. 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5565/2022-05-19_Addendum_IQWiG_Ertugliflozin_D-756.pdf.
4. Goffrier B, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J. Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015 [online]. 2017. URL: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/79/VA-79-Bericht_Final.pdf.
5. AbZ Pharma. Fachinformation Glibenclamid AbZ 1,75 mg / 3,5 mg Tabletten. Juli 2018 [online]. 2018. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. AstraZeneca. Fachinformation Forxiga 5 mg Filmtabletten / Forxiga 10 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2023 [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Boehringer Ingelheim International. Fachinformation Jardiance Filmtabletten. Stand: Juli 2022 [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Lilly Deutschland. Fachinformation Trulicity. Stand: März 2023 [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Merck Healthcare Germany. Fachinformation Glucophage 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten. Stand: September 2022 [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. Novo Nordisk. Fachinformation Victoza 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand: September 2020 [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation Amaryl. Stand: Oktober 2022 [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. Sanofi-Aventis Deutschland. Insuman Infusat [online]. 2023 [Zugriff: 09.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. MSD. Januvia [online]. 2023 [Zugriff: 09.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

14. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00071441/5239003179004.pdf.

15. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.