

**Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025**

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Tirzepatid (Mounjaro®)*

Lilly Deutschland GmbH

**Modul 4 A**

*Zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit  
Diabetes mellitus Typ 2*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 18.02.2026

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>10</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik.....	16
4.2.1 Fragestellung.....	16
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	17
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	20
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	20
4.2.3.2 Bibliografische Recherche.....	21
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	22
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss.....	23
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	24
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	24
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	26
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	26
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	26
4.2.5.3 Metaanalysen.....	27
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	29
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	29
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	30
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	33
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	34
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche.....	37
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	38
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	39
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	41
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	45
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	45
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	46
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	51

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	54
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	54
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	54
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	55
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	55
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	56
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	58
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	58
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	59
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	59
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	60
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	61
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	62
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	62
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	62
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	63
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	64
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	64
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	65
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	65
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	65
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	66
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	89
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	89
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	89
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	89
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	90
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	90
4.6	Referenzliste.....	91
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche .....</b>		<b>95</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken .....</b>		<b>99</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche).....</b>		<b>101</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>102</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>116</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>119</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	12
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	18
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	35
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	39
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	40
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	43
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	46
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	50
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	50
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	53
Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> .....	53
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	55
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	56
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	56

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	57
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	57
Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	60
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	61
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	61
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	61
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .....	64
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	64
Tabelle 4-29: Analysepopulationen und -sets in der RCT SURPASS-PEDS.....	71
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische und krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline in der RCT SURPASS-PEDS (randomisierte Patienten) .....	71
Tabelle 4-31: Anzahl der Patienten mit Rescue-Therapien in der RCT SURPASS-PEDS (mITT-Population) .....	73
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Veränderung des HbA <sub>1c</sub> -Werts (in %) zu Woche 30 gegenüber Baseline in der RCT SURPASS-PEDS (mITT-Population; Treatment-Regimen Estimand) .....	74
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit HbA <sub>1c</sub> <7,0% in der RCT SURPASS-PEDS (mITT-Population; Treatment-Regimen Estimand) .....	76
Tabelle 4-34: Veränderung gegenüber Baseline des BMI-SDS in der RCT SURPASS-PEDS (mITT-FAS; Treatment-Regimen Estimand).....	78
Tabelle 4-35: Überblick über jegliche UE in der RCT SURPASS-PEDS (mITT-Population; SAS1 sowie SAS2 Tirzepatid-behandelte Patienten) .....	79
Tabelle 4-36: UE nach SOC (Inzidenz ≥5% in mindestens einem der Behandlungsarme) in der RCT SURPASS-PEDS (mITT-Population; SAS1 sowie SAS2 Tirzepatid-behandelte Patienten) .....	80
Tabelle 4-37: Anzahl der Patienten mit Hypoglykämien in der RCT SURPASS-PEDS (SAS2).....	83
Tabelle 4-38: Anteil der Patienten mit einem HbA <sub>1c</sub> -Zielwert <7,0% oder ≤6,5% oder <5,7% ohne klinisch relevante oder schwere Hypoglykämien in der RCT SURPASS-PEDS (mITT-EAS1 sowie EAS2; Efficacy Estimand).....	83
Tabelle 4-39: Dokumentierte Hypoglykämien mit Glukosewerten <54 mg/dl oder schwerer Hypoglykämie bis Woche 30 in der RCT SURPASS-PEDS (SAS1) .....	85
Tabelle 4-40: Dokumentierte Hypoglykämien mit Glukosewerten <54 mg/dl oder schwerer Hypoglykämie bis Woche 52 in der RCT SURPASS-PEDS (SAS2 Tirzepatid-behandelte Patienten) .....	86

Tabelle 4-41: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 89

Tabelle 4-42 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ... 117

Tabelle 4-43 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>..... 120

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	38
Abbildung 2: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	51
Abbildung 3: Studiendesign der RCT SURPASS-PEDS.....	68
Abbildung 4: Flowchart der Patienten in der RCT SURPASS-PEDS.....	70
Abbildung 5: Veränderung des HbA <sub>1c</sub> -Werts (in %) gegenüber Baseline (EAS1, Efficacy Estimand) .....	75
Abbildung 6: Anteil der Patienten mit HbA <sub>1c</sub> <7,0%, HbA <sub>1c</sub> ≤6,5% sowie HbA <sub>1c</sub> <5,7% zu Woche 30 und 52 (Treatment-Regimen Estimand).....	77

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
1x wöch.	1x wöchentlich
A	Ausschlusskriterium
ADA	American Diabetes Association
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
ANOVA	Varianzanalyse (Analysis of Variance)
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BMI	Body Mass Index
BMI-SDS	Body Mass Index Standard Deviation Score
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CT	Konventionelle Therapie (Conventional Therapy)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
E	Einschlusskriterium
EAS	Efficacy Analysis Set
ED	Einzeldosis
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GLP-1	Glukagon-like-Peptid-1 (Glucagon-Like-Peptide-1)
HbA <sub>1c</sub>	Glykosyliertes Hämoglobin
ICF	Informed Consent Form
ICT	Intensivierte Insulintherapie (Intensified Conventional Insulin Therapy)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
kg/m <sup>2</sup>	Kilogramm pro Quadratmeter
KI	Konfidenzintervall
LS	Kleinste Quadrate (Least Squares)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
mg	Milligramm
mITT	Modifizierte ITT
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
OLE	Open-Label-Extensionsphase
PBO	Placebo
PEDS-QL	Pediatric Quality of Life Inventory
PT	Preferred Term
QW	Wöchentlich
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
s.c.	Subkutan

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium-Glucose Co-Transporter 2)
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TZP	Tirzepatid
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dokuments auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

#### **4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4**

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

##### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Tirzepatid zur Behandlung von Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren mit unzureichend eingestelltem Typ 2 Diabetes mellitus (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 von Diabetes mellitus (fortan Anwendungsgebiet). Die Bewertung erfolgt gegenüber einer individualisierten Therapie unter Berücksichtigung des glykosylierten Hämoglobin (HbA<sub>1c</sub>)-Werts, der Vortherapien und Komplikationen, unter Auswahl von Metformin+Humaninsulin, Metformin+Liraglutid oder Dulaglutid, Metformin+Dapagliflozin oder Empagliflozin oder einer Eskalation der Insulintherapie: konventionelle Therapie (CT) bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT), jeweils in Kombination mit Metformin und Dapagliflozin oder Liraglutid oder Dulaglutid oder Empagliflozin (zweckmäßige Vergleichstherapie, zVT). Herangezogen werden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.

##### **Datenquellen**

Es wurde eine systematische Informationsbeschaffung durchgeführt, um randomisierte kontrollierte Studien (RCT) zu identifizieren, die den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen (siehe unten). Die Selektion der identifizierten Treffer wurde von zwei unabhängig voneinander agierenden Reviewern vorgenommen.

Im Zuge der systematischen Informationsbeschaffung wurden die bibliografischen Datenbanken MEDLINE<sup>®</sup> und die Cochrane-Datenbank strukturiert und ggf. mit validierten Filtern durchsucht. Zudem wurde in den klinischen Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und Clinical Trials Information System (CTIS) nach relevanten Studien recherchiert. In Clinical Data wurde nach Einträgen mit Ergebnisberichten

zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden. Weiterhin wurden alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), und alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder bei denen er auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, berücksichtigt. Einschränkungen bezüglich Publikationszeitraum und Sprache wurden bei den Recherchen nicht vorgenommen.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es wurden die in Tabelle 4-1 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung berücksichtigt:

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1: Jugendliche und Kinder ab 10 Jahren mit unzureichend eingestelltem Typ 2 Diabetes mellitus <ul style="list-style-type: none"> <li>als Ergänzung zu Diät und Bewegung</li> <li>als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist,</li> <li>zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus</li> </ul>	A1: andere Patientenpopulation als E1
Intervention	E2: Tirzepatid gemäß Fachinformation	A2: andere Intervention als E2
Vergleichstherapie	E3: individualisierte Therapie unter Berücksichtigung des HbA <sub>1c</sub> -Werts, der Vortherapien und Komplikationen	A3: andere Vergleichstherapie als E3
Endpunkte	E4: mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	A4: keine Daten zu einem patientenrelevanten Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit
Studientypen	E5: randomisierte kontrollierte Studie	A5: andere Studientypen als E5
Studiendauer	E6: mindestens 24 Wochen	A6: weniger als 24 Wochen
Publikationstyp	E7: Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A7: (Konferenz-)Abstract, Survey, Note, Editorial, Registereintrag ohne berichtete Ergebnisse, Studie ohne Ergebnisbericht/Studienbericht, Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation, gepoolte Analysen
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium		

## **Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen**

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

## **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Im vorliegenden Anwendungsgebiet konnte keine relevante RCT zur Bewertung des Zusatznutzens identifiziert werden. Ein Zusatznutzen gegenüber der zVT wird daher nicht beansprucht.

### ***Ergebnisse zum medizinischen Nutzen***

Die Zulassungserweiterung von Tirzepatid auf Jugendliche und Kinder ab 10 Jahren mit unzureichend eingestelltem T2DM basiert auf der Studie SURPASS-PEDS. Bei der Studie SURPASS-PEDS handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tirzepatid bei Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren mit einem mit Metformin und/oder Basalinsulin inadäquat kontrollierten T2DM.

Mit dieser Studie liegt eine umfassende, hochwertige Phase-III-Studie mit pädiatrischen Patienten mit T2DM vor, welche einen besonders hohen therapeutischen Bedarf aufgrund stark limitierter Therapieoptionen im Anwendungsgebiet haben. Auch wenn sich die Studie aus formalen Gründen nicht für eine frühe Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V eignet, wird im Folgenden der medizinische Nutzen von Tirzepatid, der sich aus der Studie SURPASS-PEDS ableitet, zusammengefasst:

In der Studie SURPASS-PEDS zeigte sich der klinisch relevante Mehrwert von Tirzepatid für Jugendliche und Kinder ab 10 Jahren in der statistisch signifikanten, anhaltenden und klinisch bedeutsamen Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts im Vergleich zu Placebo bzw. zur Hintergrundtherapie (Metformin und/oder Basalinsulin). In der Studie SURPASS-PEDS wurde unter der Prüfmedikation die bislang größte Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts im Vergleich zu anderen Studien mit Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren mit T2DM und im Anwendungsgebiet zugelassenen Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (SGLT-2)-Inhibitoren und Glukagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-Rezeptoragonisten) beobachtet. Unter Tirzepatid wies zudem ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von <7,0%, ≤6,5% und <5,7% als unter Placebo auf. Die Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts unter Tirzepatid ging zudem nicht mit einer klinisch bedeutsam erhöhten Rate von Hypoglykämien einher.

Eine Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Werts wird im Zusammenhang mit einer potenziellen Verringerung des Risikos für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen als äußerst wichtig erachtet. Dies spielt besonders für junge Patienten eine entscheidende Rolle, da bei ihnen bereits bei Diagnosestellung kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Bluthochdruck und Dyslipidämie vorhanden sein können. Eine an die TODAY-Studie angeschlossene Beobachtungsstudie mit 500 Teilnehmern zeigt, wie schnell sich die kardiovaskulären Risikofaktoren im Verlauf der T2DM-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen entwickeln können. In der pädiatrischen

Situation ist des Weiteren zu beachten, dass sich eine dauerhaft erhöhte Blutglukosekonzentration negativ auf die Entwicklung der kognitiven und intellektuellen Fähigkeiten der Patienten auswirken kann. Die Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Werts trägt somit dazu bei, eine normale kognitive Entwicklung von Kindern und Jugendlichen mit T2DM zu gewährleisten.

Übergewicht und Adipositas stellen weltweit den wichtigsten Risikofaktor für T2DM bei Kindern und Jugendlichen dar. Auch das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist bei Übergewicht deutlich erhöht und die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist bei Kindern und Jugendlichen mit Übergewicht oder Adipositas vermindert. Eine Querschnittsstudie zeigt, dass in Deutschland 15,4% der Kinder und Jugendlichen zwischen drei und 17 Jahren an Übergewicht (einschließlich Adipositas) und 5,9% an Adipositas leiden. Übergewicht führt zunächst zu Insulinresistenz und später aufgrund einer Abnahme der  $\beta$ -Zellfunktion zu T2DM. Bei Kindern und Jugendlichen kann der Verlust der  $\beta$ -Zellfunktion und damit das Entstehen eines T2DM sehr schnell voranschreiten. Dementsprechend ist eine langfristige Gewichtskontrolle mittels Lebensstiländerungen wie Ernährungsberatung und Steigerung der körperlichen Betätigung die Grundlage der Therapie des T2DM bei Kindern und Jugendlichen. In der Studie SURPASS-PEDS zeigte sich eine deutliche, statistisch signifikante Verringerung des Body Mass Index Standard Deviation Score (BMI-SDS) unter der Behandlung mit Tirzepatid. Diese Gewichtsreduktion kann zu einer besseren Erreichung der Therapieziele bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM beitragen, zumal zVT-Alternativen wie die Insulintherapie mit einer Gewichtszunahme assoziiert sind.

Es trat im gesamten Studienverlauf keine schwere Hypoglykämie auf. Hypoglykämien sind auf Grund der möglichen schweren Folgeerkrankungen und negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten mit T2DM unbedingt zu vermeiden.

Rescue-Therapien – z. B. Insulin – wurden nur in der Placebo-Gruppe eingesetzt, unter der Behandlung mit Tirzepatid wurde kein Patient mit einer Rescue-Therapie behandelt. Die Vermeidung weiterer Therapien, insbesondere von Insulin, wird als relevanter Vorteil eingestuft, da die Gabe von Insulin das Auftreten von Hypoglykämien begünstigen kann, zu einer unerwünschten Gewichtszunahme führen und somit den Krankheitsprogress noch weiter beschleunigen kann.

Das in der Studie SURPASS-PEDS beobachtete Sicherheitsprofil für Kinder und Jugendliche entspricht weitgehend dem von Erwachsenen. Zu den häufig berichteten unerwünschten Ereignissen (UE) gehörten Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, welche leichter bis moderater Ausprägung waren und vor allem während der ersten beiden Behandlungswochen auftraten. Nur in Einzelfällen brachen Patienten die Behandlung aufgrund eines UE ab. Auch schwerwiegende UE (SUE) wurden nur in Einzelfällen beobachtet.

Tirzepatid bietet auch hinsichtlich seiner einfachen Anwendbarkeit Vorteile: Tirzepatid wird als gebrauchsfertige wöchentliche Injektion verabreicht, während die zVT-Komponenten Liraglutid und Humaninsulin täglich bzw. sogar mehrmals täglich injiziert werden müssen. Des Weiteren sind in der Monotherapie oder in der Kombinationstherapie mit Metformin keine

Blutzuckerselbstkontrollen erforderlich. Somit lässt sich die Anwendung flexibel in den Alltag integrieren. In dieser schwer zu behandelnden pädiatrischen Patientengruppe kommen die beschriebenen Vorteile noch stärker zum Tragen.

Die Ergebnisse der Studie SURPASS-PEDS sind auf Grundlage der Patientenpopulation und Baseline-Charakteristika auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Die Einführung von Tirzepatid stellt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit T2DM einen deutlichen therapeutischen Fortschritt sowie eine Bereicherung der Therapielandschaft dar. Mit Tirzepatid wird eine anhaltende glykämische Kontrolle unter Vermeidung von Rescue-Medikationen und ohne Inkaufnahme von schweren Hypoglykämien sowie eine deutliche Gewichtsreduktion erreicht, bei einer insgesamt guten Verträglichkeit und einfachen Anwendung des Produkts.

Da aus formalen Gründen keine relevante Studie zur Bewertung des Zusatznutzens identifiziert werden konnte, wird kein Zusatznutzen beansprucht.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

*Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.*

Für Tirzepatid wurde am 22. Januar 2026 eine Zulassungserweiterung für die Behandlung von Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren mit unzureichend eingestelltem T2DM genehmigt (1).

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Tirzepatid zur Behandlung von Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren 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 von Diabetes mellitus (fortan Anwendungsgebiet). Die Bewertung erfolgt gegenüber einer individualisierten Therapie unter Berücksichtigung des HbA<sub>1c</sub>-Werts, der Vortherapien und Komplikationen, unter Auswahl von Metformin+Humaninsulin, Metformin+Liraglutid oder Dulaglutid, Metformin+Dapagliflozin oder Empagliflozin oder einer Eskalation der Insulintherapie: konventionelle Therapie (CT) bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT), jeweils in Kombination mit Metformin und Dapagliflozin oder Liraglutid oder Dulaglutid oder Empagliflozin (zVT). Herangezogen werden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit. Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studiendesign) werden im folgenden Abschnitt 4.2.2 näher spezifiziert.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

*Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Ziel der Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien ist es, eine systematische Auswahl von Studien vorzunehmen, welche grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind.

Es wurden die in Tabelle 4-2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung berücksichtigt:

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1: Jugendliche und Kinder ab 10 Jahren mit unzureichend eingestelltem Typ 2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung <ul style="list-style-type: none"> <li>• als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist,</li> <li>• zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus</li> </ul>	A1: andere Patientenpopulation als E1
Intervention	E2: Tirzepatid gemäß Fachinformation	A2: andere Intervention als E2
Vergleichstherapie	E3: individualisierte Therapie unter Berücksichtigung des HbA <sub>1c</sub> -Werts, der Vortherapien und Komplikationen	A3: andere Vergleichstherapie als E3
Endpunkte	E4: mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	A4: keine Daten zu einem patientenrelevanten Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit
Studientypen	E5: randomisierte kontrollierte Studie	A5: andere Studientypen als E5
Studiendauer	E6: mindestens 24 Wochen	A6: weniger als 24 Wochen
Publikationstyp	E7: Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A7: (Konferenz-)Abstract, Survey, Note, Editorial, Registereintrag ohne berichtete Ergebnisse, Studie ohne Ergebnisbericht/Studienbericht, Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation, gepoolte Analysen
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium		

### Patientenpopulation

Tirzepatid ist angezeigt zur Behandlung von Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren 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 von Diabetes mellitus (1).

## Intervention

Es wurden ausschließlich Studien eingeschlossen, in denen Tirzepatid entsprechend der Fachinformation verabreicht wurde (1).

## Vergleichstherapie

Nach Auffassung der Lilly Deutschland GmbH (im Folgenden Lilly genannt) ist auf Grundlage des aktuellsten Beschlusses im Anwendungsgebiet sowie der Ergänzung der Informationen aus diesem Beschluss (2) folgende zVT für die frühe Nutzenbewertung heranzuziehen (siehe auch Modul 3 A, Abschnitt 3.1.2):

Individualisierte Therapie unter Berücksichtigung des HbA<sub>1c</sub>-Werts, der Vortherapien und Komplikationen, unter Auswahl von:

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

Für die Zwecke einer breiter gefassten Recherche wird jedoch bei der Selektion auf die explizite Einschränkung auf die einzelnen Wirkstoffe bewusst verzichtet. Stattdessen erfolgt die Selektion des Kriteriums Vergleichstherapie unter dem weiter gefassten Begriff der:

### **individualisierten Therapie unter Berücksichtigung des HbA<sub>1c</sub>-Werts, der Vortherapien und Komplikationen,**

um eine möglichst umfassende Erfassung relevanter Evidenz sicherzustellen, ohne durch die Einschränkung auf spezifische Substanzen potenziell relevante Quellen auszuschließen.

## Endpunkte

Gemäß § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA besteht der Nutzen eines Arzneimittels in seinem patientenrelevanten therapeutischen Effekt, vor allem bezüglich der Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität (3).

Für das vorliegende Dossier wurden daher nur Studien mit Endpunkten herangezogen, die gemäß der Einschätzung von Lilly und gemäß der bisherigen Praxis des G-BA bei Nutzenbewertungen die Anforderungen an das Kriterium der Patientenrelevanz erfüllen. Es wurden also nur solche Studien berücksichtigt, die Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit berichten.

## Studientypen

Unter der Voraussetzung einer methodisch adäquaten Planung und einer qualitativ adäquaten Durchführung liefern RCT bei der Bewertung medikamentöser und nicht-medikamentöser Interventionen Ergebnisse mit der geringsten Unsicherheit. Gemäß dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stellen RCT daher den Goldstandard bei der Bewertung medikamentöser und nicht-medikamentöser Interventionen dar (4). Im vorliegenden Dossier wurden deshalb nur Studien dieses Typs berücksichtigt.

## Studiendauer

Bei chronischen Erkrankungen wie dem T2DM erachten der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) (5) und die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) (6) eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen als notwendig, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen treffen zu können. Entsprechend wurden ausschließlich Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt.

## Publikationstyp

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur Publikationstypen berücksichtigt, die ausreichende Informationen zu einer adäquaten Bewertung der entsprechenden Studie und Endpunkte bereitstellen.

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die

Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Recherche

Die Durchführung einer bibliografischen Recherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Recherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

*Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Entsprechend den oben genannten Vorgaben wurden die Suchen am 18.12.2025 in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE<sup>®</sup> und der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt.

Die Suchstrategien wurden an jede Datenbank individuell angepasst und gegliedert. Für die Datenbank MEDLINE® wurde ein validierter Filter berücksichtigt. Es erfolgte keine Einschränkung der Suchen bezüglich Publikationszeitraum und Sprache.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Clinical Trials Information System (CTIS) (<https://euclinicaltrials.eu/>), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister/Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

*Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Entsprechend den oben genannten Vorgaben wurden die Suchen am 18.12.2025 in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR und CTIS durchgeführt. In Clinical Data wurde nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Die Suchstrategien wurden an jede Datenbank individuell angepasst. Es wurde nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden bzw. geplanten Studien gesucht. Ansonsten erfolgten keine Einschränkungen der Suchen.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt. Die Ergebnisse der Registersuche werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

#### **4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss**

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Höm H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

*Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Auf der Internetseite des G-BA wird eine Suche nach Einträgen zu Studien nur durchgeführt, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Weder in der bibliografischen Literaturrecherche noch in der Suche in Studienregistern wurde eine für die Nutzenbewertung relevante, direkt zur zVT vergleichende Studie mit Tirzepatid im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert. Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde dementsprechend nicht durchgeführt.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

*Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche (Abschnitt 4.2.3.2) wurden zunächst Duplikate entfernt.

Die inhaltliche Selektion der Treffer beider Recherchen (Abschnitte 4.2.3.2 und 4.2.3.3) erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander, zunächst basierend auf dem Titel und Abstract. Anschließend wurden potenziell relevante Treffer im Volltext geprüft. Beiden Selektionsschritten lagen jeweils die vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde (Abschnitt 4.2.2). Ergaben sich bei der Bewertung Diskrepanzen, wurden diese im Konsens gelöst bzw. wurde ein dritter Reviewer hinzugezogen.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert

werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

*Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

#### **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

##### **4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> beziehungsweise STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

*Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

##### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

*Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

#### **4.2.5.3 Metaanalysen**

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell<sup>6,7</sup> in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Metaanalysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>8</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>9,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

*Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

---

<sup>6</sup> Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Methods 2024; 15: 275-287.

<sup>7</sup> IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln, 2023. <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

<sup>8</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>9</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

*Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (zum Beispiel die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere beziehungsweise –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen beziehungsweise die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

*Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

#### **4.2.5.6 Indirekte Vergleiche**

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>10</sup>. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache

---

<sup>10</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)<sup>11</sup> oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes'sche Methoden nach Lu und Ades (2004)<sup>12</sup> sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)<sup>13</sup>.

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta<sup>14</sup> etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist<sup>15</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>16, 17, 18</sup>

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und gegebenenfalls*

<sup>11</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

<sup>12</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>13</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

<sup>14</sup> Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.

<sup>15</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>16</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

<sup>17</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

<sup>18</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

*Begründung für die Auswahl.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

*Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (zum Beispiel Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (zum Beispiel basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (zum Beispiel statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

##### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt	Therapiearme
SURPASS-PEDS	ja	ja	abgeschlossen	60 Wochen (Screening-Periode von bis zu 4 Wochen+ Behandlungsperiode von 30 Wochen+ offene Verlängerungsperiode von 22 Wochen+ 4 Wochen Nachbeobachtungsperiode)	Tirzepatid (2,5 mg/5 mg, ED, 1x wöch., s.c., 4 Wochen 2,5 mg gefolgt von 48 Wochen 5 mg Tirzepatid 1x wöch., s.c.)  Tirzepatid (2,5 mg/5 mg/7,5 mg/10 mg, ED, 1x wöch., s.c., 4 Wochen 2,5 mg gefolgt von 4 Wochen 5 mg gefolgt von 4 Wochen 7,5 mg gefolgt von 40 Wochen 10 mg Tirzepatid 1x wöch., s.c.)  Placebo (1x wöch. s.c. 30 Wochen lang) anschließend Tirzepatid (2,5 mg/5 mg, ED, 1x wöch., s.c. 4 Wochen 2,5 mg gefolgt von 18 Wochen 5 mg Tirzepatid, 1x wöch., s.c.)
SURMOUNT-ADOLESCENTS	nein	ja	laufend	90 Wochen Screening-Periode von 2 Wochen +Lead-in-Periode von 12 Wochen +Dosissteigerungsperiode von 20 Wochen +Dosiserhaltungsperiode von 52 Wochen +4 Wochen Nachbeobachtungsperiode	Tirzepatid (2,5 mg/5 mg/7,5 mg/10 mg/12,5 mg, ED, 1x wöch., s.c. für jeweils 4 Wochen, 15 mg, ED, 1x wöch., s.c., für 52 Wochen)  Placebo (1x wöch. s.c. 72 Wochen lang)
ED: Einzeldosis; mg: Milligramm; 1x wöch.: 1x wöchentlich; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: Subkutan.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, das heißt, zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Die Information in Tabelle 4-3 hat den Stand 18.12.2025.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
SURPASS-PEDS	A3, Vergleichstherapie
SURMOUNT-ADOLESCENTS	A3, Vergleichstherapie
A: Ausschlussgrund; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Lilly sieht, wie in Modul 3 Abschnitt 3.1 ausführlich erläutert, eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung des HbA<sub>1c</sub>-Werts, der Vortherapien und Komplikationen, unter Auswahl von Metformin+Humaninsulin, Metformin+Liraglutid oder Dulaglutid, Metformin+Dapagliflozin oder Empagliflozin oder einer Eskalation der Insulintherapie: konventionelle Therapie (CT) bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT), jeweils in Kombination mit Metformin und Dapagliflozin oder Liraglutid oder Dulaglutid oder Empagliflozin, als aktuellen Therapiestandard in Deutschland und damit als adäquate zVT an. In der Studie SURPASS-PEDS wird Tirzepatid mit Placebo verglichen, wobei die Vortherapie mit Metformin und/oder Basalinsulin fortgeführt wird. Dabei soll die Dosierung von Metformin nicht um 500 mg oder mehr und die Dosierung von Insulin nicht um mehr als 15% der Ausgangsdosis erhöht werden, ansonsten wird die Therapieanpassung als Rescue-Therapie gewertet. Eine Rescue-Therapie war nur bei schwerer, persistierender Hyperglykämie erlaubt (für eine ausführliche Beschreibung, siehe Abschnitt 4.4.2). Eine Anpassung der Hintergrundtherapie unter Berücksichtigung der zVT Metformin+Humaninsulin, Metformin+Liraglutid oder Dulaglutid, Metformin+Dapagliflozin oder Empagliflozin oder einer Eskalation der Insulintherapie: konventionelle Therapie (CT) bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT), jeweils in Kombination mit Metformin und Dapagliflozin oder Liraglutid oder Dulaglutid oder Empagliflozin ist nicht gegeben. Dementsprechend ist die Studie SURPASS-PEDS formal nicht geeignet, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid gegenüber der zVT vornehmen zu können.

Dennoch werden die Ergebnisse der Studie SURPASS-PEDS zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tirzepatid bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM aufgrund ihrer Relevanz im Anwendungsgebiet in Abschnitt 4.4.2 zusammenfassend dargestellt.

Bei der Studie SURMOUNT-ADOLESCENTS handelt es sich um eine Studie zur Gewichtsreduktion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Adipositas oder mit Übergewicht und gewichtsbedingten Komorbiditäten. Da auch Patienten mit T2DM eingeschlossen werden können, liegt die Studie teilweise im Anwendungsgebiet. Da Insulin, GLP-1-Rezeptoragonisten und SGLT-2-Inhibitoren in der Studie nicht erlaubt waren, ermöglicht die Studie keinen Vergleich zur zVT.

#### **4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

*Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

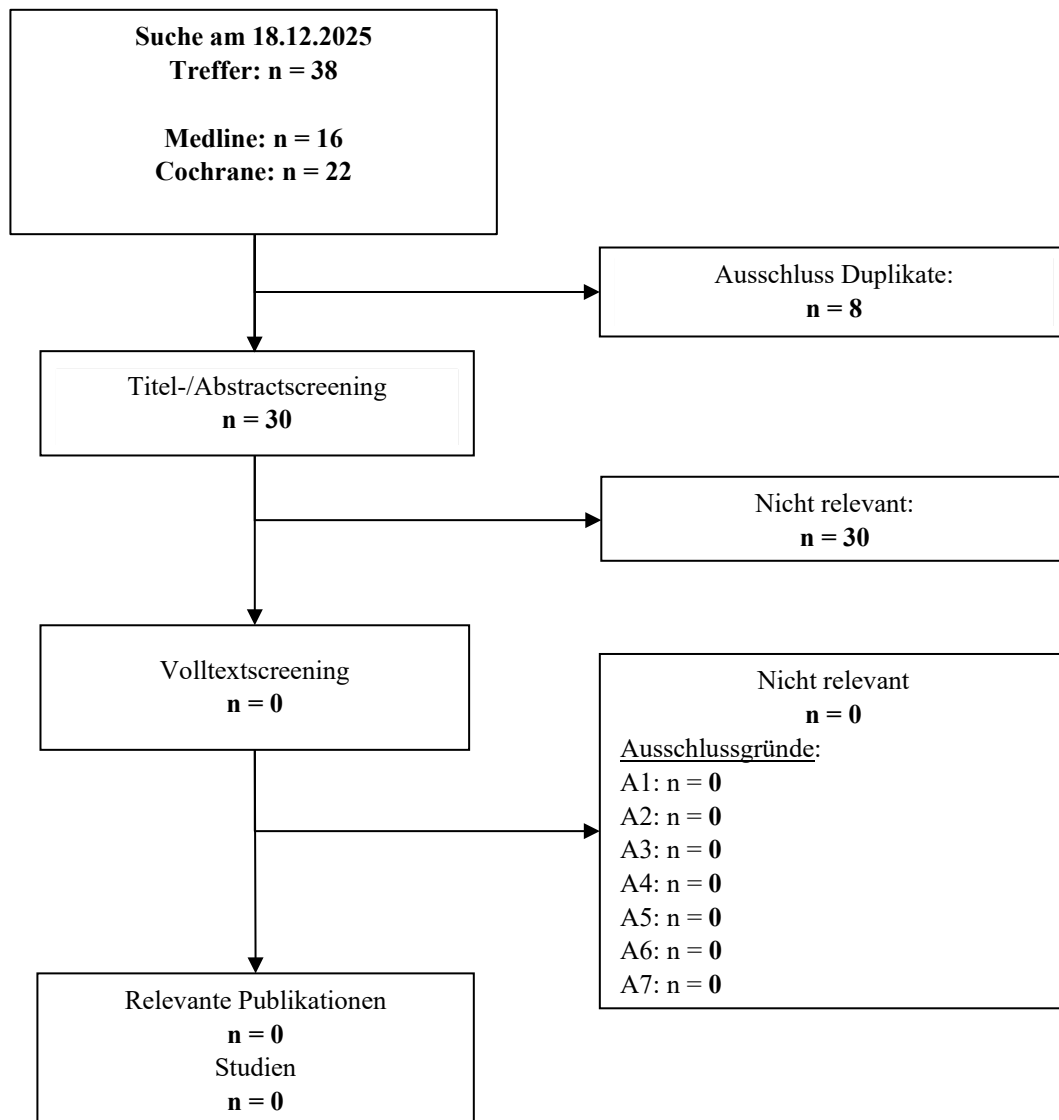


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

A: Ausschlussgrund

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend den vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract keine für die frühe Nutzenbewertung relevanten Publikationen.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht

über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
Nicht zutreffend	-	-	-	-
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Die Studienregistersuche ergab keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit der zVT erlaubt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Information in Tabelle 4-5 hat den Stand 18.12.2025.

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise Suche in

*Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, das heißt, zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Die Information in Tabelle 4-6 hat den Stand 18.12.2025.

#### **4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften gegebenenfalls sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides).*

*Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.*

*Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>gegebenenfalls Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Placebokontrolliert</b>						
-	-	-	-	-	-	-
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
-	-	-	-	-	-	-
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses. RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Durch die systematische Informationsbeschaffung konnte keine relevante Studie für die frühe Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden. Die Ergebnisse der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie SURPASS-PEDS werden zur Beschreibung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Tirzepatid in Abschnitt 4.4.2 zusammenfassend dargestellt.

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

*Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	<b>Interventionen</b> (Zahl der randomisierten Patienten)	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b> <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
-	-	-	-	-	-	-

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera</i>
-	-	-	-

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>gegebenenfalls weitere Spalten mit Populationscharakteristika zum Beispiel Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
-	-	-	-	-

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.*

*Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).*

*Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (das heißt im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

*Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
-	-	-	-	-	-	-	-

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

*Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-	-	-	-	-	-

#### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Metaanalyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko sowie zum Anteil der zensierten Patienten im Zeitverlauf (zu mehreren

Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (zum Beispiel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte

Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE  $\geq 3$  und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (zum Beispiel CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

6. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	-

Nicht zutreffend.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
-	-	-	-	-	-	-

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

*Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.*

Nicht zutreffend, da keine relevante Studie für die frühe Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

*Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)					
-	-	-	-	-	-	-

Nicht zutreffend.

*Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

<Abbildung Metaanalyse>

Abbildung 2: Metaanalyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>19</sup>

<sup>16</sup> unbesetzt

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
-	-	-	-	-	-	-
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Nicht zutreffend.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-17 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für &lt;Studie&gt; und &lt;Effektmodifikator&gt;

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
-	-	-	-	-	-	-

Nicht zutreffend.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.*

*Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

*Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Einbeziehungsweise Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

*Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen**

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-	-	-	-	-	-

Nicht zutreffend.

**4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT**

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

*Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:*

Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
-	-	-	-	-	-

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

*Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	-

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)					
-	-	-	-	-	-	-

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Metaanalysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

*Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Recherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

*Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
-	-	-	-	-	-	-

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-	-	-	-	-	-

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
-	-

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
-	-	-	-	-

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

*Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms et cetera). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

*Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

*Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-	-	-	-	-	-

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
-	-

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die

*Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

*Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend.

## **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Die Zulassungserweiterung von Tirzepatid auf Jugendliche und Kinder ab 10 Jahren 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 von Diabetes mellitus, basiert auf der Studie SURPASS-PEDS. Wie in Abschnitt 4.3.1.1 beschrieben, ist die Studie formal nicht geeignet, um eine Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid gegenüber der zVT vornehmen zu können. Dennoch werden aufgrund ihrer Relevanz die Ergebnisse der Studie SURPASS-PEDS zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tirzepatid bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM in Abschnitt 4.4.2 zusammenfassend dargestellt.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, das heißt, beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

#### **Zulassungsstudie SURPASS-PEDS**

Mit der Zulassungsstudie SURPASS-PEDS liegt eine umfassende, hochwertige Phase-III-Studie mit pädiatrischen Patienten mit T2DM vor, welche einen besonders hohen therapeutischen Bedarf aufgrund stark limitierter Therapieoptionen im Anwendungsgebiet haben. Zu Details des therapeutischen Bedarfs, siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2.

Auch wenn sich die Studie aus formalen Gründen nicht für eine frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V eignet (siehe Abschnitt 4.3.1.1.1), wird im Folgenden der medizinische Nutzen von Tirzepatid, der sich aus der Studie SURPASS-PEDS ableitet, zusammengefasst:

#### **Methodik**

Bei der Studie SURPASS-PEDS handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tirzepatid bei Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren mit einem mit Metformin und/oder Basalinsulin inadäquat kontrollierten T2DM.

Gemäß Einschlusskriterien mussten die Kinder und Jugendlichen bei Unterzeichnung der Einwilligungserklärung im Alter von 10 bis <18 Jahren sein sowie eine T2DM-Diagnose aufweisen, die mit Lebensstilmaßnahmen (Diät und Bewegungsprogramm) sowie mit Metformin und/oder Basalinsulin behandelt wurde. Des Weiteren mussten die Kinder und Jugendlichen bei Studieneinschluss einen HbA<sub>1c</sub>-Wert >6,5% und ≤11,0% beim Screening sowie ein Körpergewicht von ≥50kg und einen BMI über dem 85. Perzentil der entsprechenden Alters- und Geschlechtskohorte des jeweiligen Landes zeigen.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 in einen der folgenden drei Studienarme randomisiert: Tirzepatid 5 mg, Tirzepatid 10 mg oder Placebo (siehe Abbildung 3). Die Studienmedikation wurde 1x pro Woche verabreicht. Der doppelblinden 30-wöchigen Behandlungsperiode folgten eine offene Verlängerungsperiode von 22 Wochen sowie eine 4-wöchige Nachbeobachtungsperiode. In der Verlängerungsperiode erhielten die Patienten des Placebo-Arms ebenfalls 1x pro Woche 5 mg Tirzepatid. In allen Behandlungsarmen wurde die Vortherapie mit Metformin und/oder Basalinsulin fortgeführt. Um die Sicherheit der Patienten in der Studie SURPASS-PEDS zu gewährleisten, bestand die Möglichkeit im Falle einer schweren, andauernden Hyperglykämie die Patienten mit Metformin oder Insulin in höherer Dosierung zu behandeln, wobei das Prüfmedikament fortgesetzt wurde. In den folgenden Fällen wird dabei von einer Rescue-Therapie gesprochen:

- ein Patient, der zu Baseline mit Metformin und dem Studienmedikament behandelt wurde, erhielt eine Erhöhung der Metformin-Dosis um mindestens 500 mg und/oder Insulin in beliebiger Dosierung für mehr als 2 Wochen
- ein Patient, der zu Baseline mit Metformin, Basalinsulin und dem Studienmedikament behandelt wurde, erhielt eine Erhöhung der Metformin-Dosis um mindestens 500 mg und/oder eine Erhöhung der Basalinsulin-Dosis um mehr als 15% gegenüber der vorherigen Dosierung und/oder Insulin einer anderen Insulinart in beliebiger Dosierung für mehr als 2 Wochen
- ein Patient, der zu Baseline mit Basalinsulin und dem Studienmedikament behandelt wurde, erhielt eine Erhöhung der Basalinsulin-Dosis um mehr als 15% gegenüber der vorherigen Dosierung und/oder Insulin einer anderen Insulinart in beliebiger Dosierung für mehr als 2 Wochen
- Einleitung einer neuen antihyperglykämischen Therapie in beliebiger Dosierung für mehr als 2 Wochen

Eine Rescue-Therapie durfte nur im Falle von schweren, persistierenden Hyperglykämien erfolgen.

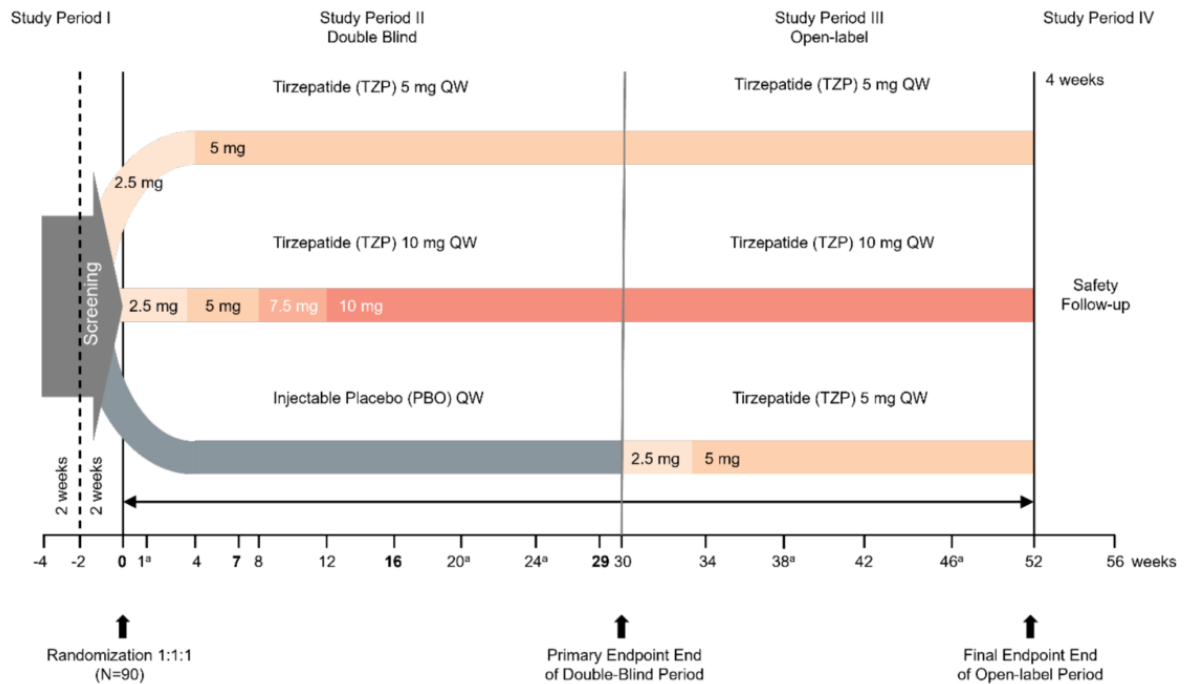


Abbildung 3: Studiendesign der RCT SURPASS-PEDS

a: Telefonat

mg: Milligramm; PBO: Placebo; QW: wöchentlich; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TZP: Tirzepatid

Quelle: (7)

### Analysepopulationen und Auswertungsstrategien

In der Studie SURPASS-PEDS wurde drei Auswertungsstrategien zum Umgang mit Daten verwendet: Der sogenannte „Efficacy Estimand“, der „Treatment Regimen Estimand“ sowie der „Safety Estimand“.

Der „Efficacy Estimand“ gibt den Unterschied in der Behandlung zwischen Tirzepatid und Placebo nach 30 Wochen Intervention bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM vor Abbruch der Intervention aus jeglichem Grund oder dem Beginn einer antihyperglykämischen Rescue-Therapie an. Der „Treatment Regimen Estimand“ untersucht den Unterschied in der Behandlung zwischen Tirzepatid und Placebo nach 30 Wochen Intervention bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM unabhängig vom Abbruch der Intervention aus jeglichem Grund oder dem Beginn einer antihyperglykämischen Rescue-Therapie. Der „Safety Estimand“ gibt die Bewertung der Sicherheit der einzelnen Behandlungsgruppen bis Woche 30 sowie bis zum Studienende bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM an, unabhängig von der Therapietreue oder dem Beginn einer antihyperglykämischen Rescue-Therapie.

### Patientendisposition und Baseline-Charakteristika

Der erste Patient wurde am 13.04.2022 in die Studie SURPASS-PEDS eingeschlossen und die finale Visite des letzten Patienten fand am 28.01.2025 statt.

Insgesamt wurden 99 Patienten in die Studie eingeschlossen und in einem Verhältnis von 1:1:1 in die drei Behandlungsarme randomisiert (Tirzepatid 5 mg: N=32; Tirzepatid 10 mg: N=33;

Placebo: N=34, siehe Abbildung 4. Die Mehrzahl der Patienten hat die Studie zu Woche 30 bzw. zu Woche 52 abgeschlossen.

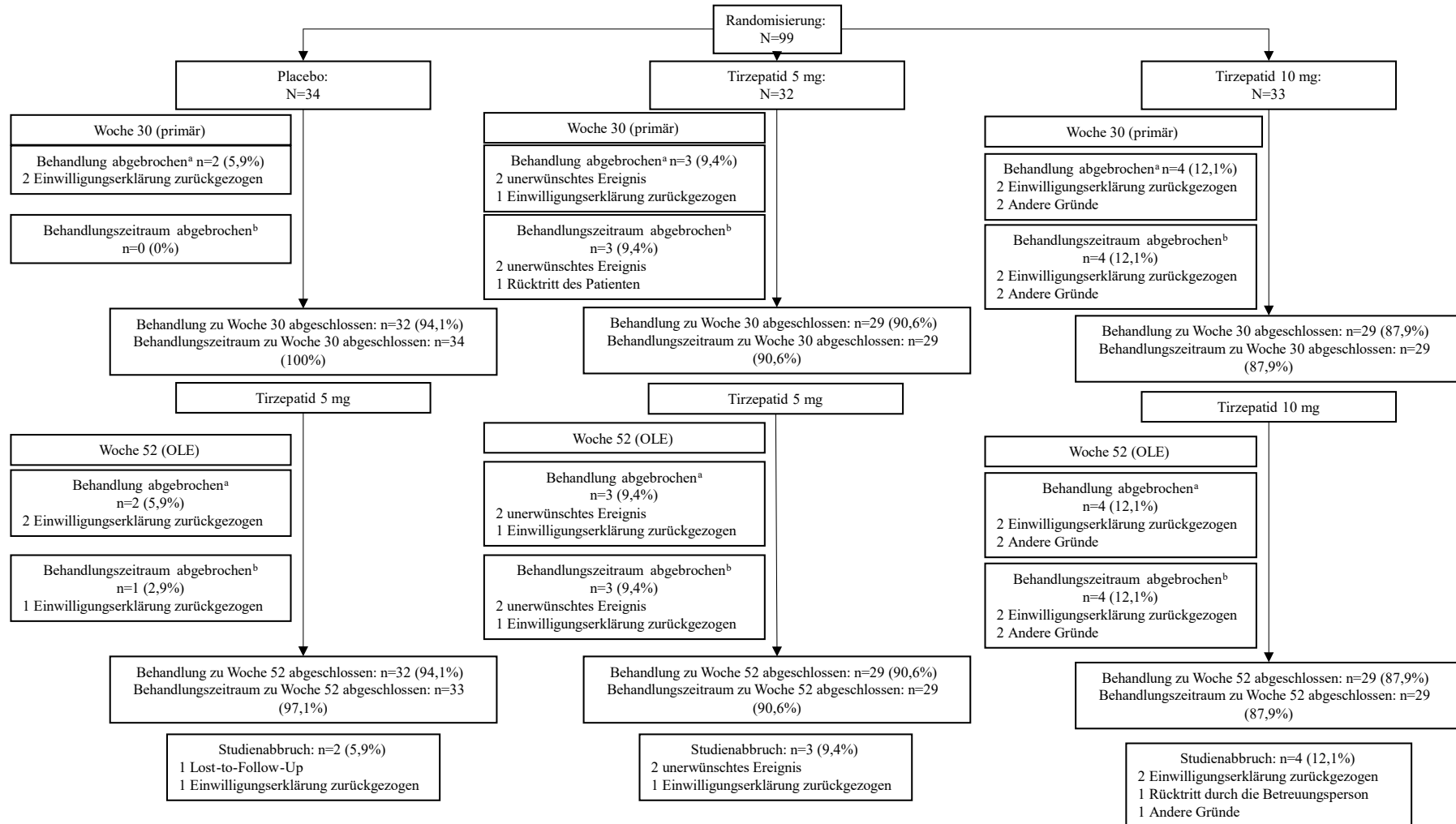


Abbildung 4: Flowchart der Patienten in der RCT SURPASS-PEDS

a: Entspricht keiner Behandlung bis zur entsprechenden Woche (30/52-Week Treatment);  
 b: Entspricht keiner Teilnahme bis zur entsprechenden Wochen-Visite (30/52-Week Treatment Period)  
 mg: Milligramm; OLE: Open-Label-Extensionsphase; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-29: Analysepopulationen und -sets in der RCT SURPASS-PEDS

<b>Analysepopulationen</b>	
Screening-Population	Patienten im ICF
Randomisierte Population	Patienten mit randomisierter Zuordnung in einen Studienarm
Modifizierte ITT-Population (mITT)	Randomisierte Patienten, die mindestens eine Studiendosis eingenommen haben
Efficacy-Analyse-Set	Analyse erfolgt ohne die Daten nach einer Rescue-Therapie oder dem Absetzen der Studienmedikation
FAS (Full Analysis Set)	Analyse erfolgt mit den Daten nach einer Rescue-Therapie oder dem Absetzen der Studienmedikation
SAS (Safety Analysis Set)	
FAS: Full Analysis Set; ICF: Informed Consent Form; ITT: Intention to Treat; mITT: Modifizierte ITT; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set	

Die modifizierte Intention to Treat (mITT)-Population enthielt 99 Patienten und wurde für die Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte herangezogen.

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen – demografische und krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline in der RCT SURPASS-PEDS (randomisierte Patienten)

<b>Merkmal</b>	<b>Tirzepatid 5 mg N=32</b>	<b>Tirzepatid 10 mg N=33</b>	<b>Placebo<sup>a</sup> N=34</b>
<b>Alter, Jahre</b>			
MW ± SD	15,0 ± 1,9	14,6 ± 1,8	14,6 ± 1,8
<b>Geschlecht, n (%)</b>			
Weiblich	21 (65,6)	18 (54,5)	21 (61,8)
Männlich	11 (34,4)	15 (45,5)	13 (38,2)
<b>Region<sup>b</sup>, n (%)</b>			
Europa	0	2 (6,1)	2 (5,9)
Nordamerika	11 (34,4)	11 (33,3)	10 (29,4)
Rest der Welt	21 (65,6)	20 (60,6)	22 (64,7)
<b>Abstammung, n (%)</b>			
Amerikanisch-indigen oder Ureinwohner von Alaska	7 (21,9)	5 (15,2)	8 (23,5)
Asiatisch	1 (3,1)	2 (6,1)	3 (8,8)
Schwarz oder afroamerikanisch	5 (15,6)	4 (12,1)	2 (5,9)

<b>Merkmal</b>	<b>Tirzepatid 5 mg N=32</b>	<b>Tirzepatid 10 mg N=33</b>	<b>Placebo<sup>a</sup> N=34</b>
Ureinwohner von Hawaii oder von anderen pazifischen Inseln	1 (3,1)	2 (6,1)	0
Weiß	17 (53,1)	19 (57,6)	21 (61,8)
Mehrere	1 (3,1)	1 (3,0)	0
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>			
MW ± SD	33,9 ± 7,2	37,7 ± 8,4	34,7 ± 7,7
Perzentil (%): MW ± SD	98,3 ± 3,0	99,3 ± 1,3	98,0 ± 3,4
<b>BMI-SDS</b>			
MW ± SD	2,9 ± 1,0	3,5 ± 1,2	3,0 ± 1,2
<b>HbA<sub>1c</sub>, %</b>			
MW ± SD	8,2 ± 1,2	7,9 ± 1,2	8,0 ± 1,3
Patienten nach HbA <sub>1c</sub> Kategorie, n (%)			
HbA <sub>1c</sub> ≤8%	17 (53,1)	21 (63,6)	20 (58,8)
HbA <sub>1c</sub> >8%	15 (46,9)	12 (36,4)	14 (41,2)
<b>Diabetes-Dauer, Jahre</b>			
MW ± SD	2,5 ± 1,6	1,9 ± 1,3	2,7 ± 2,3
a: Nach 30 Wochen wechselten die Patienten zu Tirzepatid 5 mg. b: Europa: Italien, Vereinigtes Königreich; Nordamerika: USA; Rest der Welt: Australien, Brasilien, Indien, Israel, Mexico HbA <sub>1c</sub> : Glykosyliertes Hämoglobin; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung			

Die Studienarme waren hinsichtlich der demografischen- und Krankheitscharakteristika weitgehend ausgeglichen. Das mittlere Alter der Patienten betrug ca. 14,7 Jahre und die Mehrheit war weiß (57,6%). In die Studie wurden mehr Mädchen (60,6%) als Jungen (39,4%) eingeschlossen. Der durchschnittliche BMI betrug 35,4 kg/m<sup>2</sup>, das durchschnittliche Perzentil des BMI betrug 98,6% und BMI-SDS im Mittelwert 3,1 ± 1,2.

Der mittlere HbA<sub>1c</sub>-Wert lag über die Studienarme hinweg bei 8,04%. Insgesamt erhielten alle Patienten mindestens eine antihyperglykämische Therapie, wobei zu Baseline eine Metformin-Monotherapie am häufigsten verabreicht wurde (68,8% zu 66,7% zu 70,6% in den jeweiligen Studienarmen Tirzepatid 5 mg, Tirzepatid 10 mg und Placebo). Etwa ein Viertel der Patienten erhielt Metformin+Basalinsulin. Etwa 8% aller Patienten wurden ausschließlich mit Basalinsulin therapiert.

Die Behandlungsdauer mit Prüfmedikation belief sich durchschnittlich auf 49,6±9,41 Wochen im Tirzepatid-5-mg-Arm, auf 48,1±13,27 Wochen im Tirzepatid-10-mg-Arm und auf 50,7±8,84 Wochen im Placebo-Arm. Die Compliance der Behandlung (protokollkonforme

Anwendung von Tirzepatid/Placebo) lag bei insgesamt 98,0% während der doppelblinden Periode (Woche 0 bis 30) und während der gesamten Studiendauer (Woche 0 bis 52).

### Rescue-Therapie

Tabelle 4-31: Anzahl der Patienten mit Rescue-Therapien in der RCT SURPASS-PEDS (mITT-Population)

Rescue-Therapie	Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid gepoolt	Placebo <sup>a</sup>
	N=32 n (%)	N=33 n (%)	N=65 n (%)	N=34 n (%)
<b>Bis Woche 30</b>				
Mindestens 1 Therapie	0	0	0	6 (17,6)
<b>Bis Woche 52</b>				
Mindestens 1 Therapie	0	0	0	6 (17,6)
a: Nach 30 Wochen wechselten die Patienten zu Tirzepatid 5 mg. ITT: Intention to Treat; mg: Milligramm; mITT: Modifizierte ITT; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Insgesamt erhielten ausschließlich Patienten unter der Behandlung mit Placebo eine Rescue-Therapie. Der Anteil lag bei 17,6%. Patienten unter Tirzepatid-Behandlung erhielten über den gesamten Studienverlauf hinweg keine Rescue-Therapie. Alle Patienten erhielten die Rescue-Therapie in der doppelblinden Phase, die Studienmedikation war entsprechend Placebo. Im Rahmen der Rescue-Therapie wurde sowohl Insulin als auch Metformin verabreicht. Im Rahmen der offenen Verlängerungsperiode traten auch bei den Patienten des Placebo-Arms, die ab Woche 32 ebenfalls Tirzepatid 5 mg erhielten, keine weiteren Rescue-Therapien auf.

### Wirksamkeitsergebnisse

#### *HbA<sub>1c</sub>-Wert (in %)*

Der primäre Endpunkt der RCT SURPASS-PEDS war der Vergleich (Testung auf Überlegenheit) der gepoolten Tirzepatid-Dosierungen (5 mg und 10 mg) versus Placebo bezüglich der HbA<sub>1c</sub>-Veränderung zu Woche 30 im Vergleich zu Baseline.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts (in %) zu Woche 30 gegenüber Baseline in der RCT SURPASS-PEDS (mITT-Population; Treatment-Regimen Estimand)

					Tirzepatid vs. Placebo <sup>b</sup>
Zeitpunkt	Behandlung	N	MW (SD)	Veränderung LS-MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert
Baseline	Tirzepatid 5 mg	32	8,22 (1,17)		0,20 [-0,40; 0,80]; 0,516
	Tirzepatid 10 mg	33	7,89 (1,22)		-0,13 [-0,73; 0,47]; 0,668
	Tirzepatid gepoolt	65	8,05 (1,20)		0,03 [-0,48; 0,55]; 0,896
	Placebo <sup>a</sup>	34	8,02 (1,30)		-
Woche 30	Tirzepatid 5 mg	29	5,96 (1,12)	-1,90 (0,24)	-1,67 [-2,31; -1,02]; <0,001
	Tirzepatid 10 mg	27	5,56 (0,81)	-2,16 (0,23)	-1,93 [-2,57; -1,29]; <0,001
	Tirzepatid gepoolt	56	5,77 (1,00)	-2,03 (0,17)	-1,80 [-2,35; -1,25]; <0,001
	Placebo <sup>a</sup>	32	7,79 (1,85)	-0,23 (0,23)	-

a: Nach 30 Wochen wechselten die Patienten zu Tirzepatid 5 mg.  
b: Der Behandlungsunterschied wurde mittels einer ANCOVA berechnet, der p-Wert wurde mittels eines ANOVA bestimmt.  
HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate;  
mITT: Modifizierte ITT; MW: Mittelwert; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung;  
SE: Standardfehler

Es zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil in der Änderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts zugunsten beider Tirzepatid-Dosierungen gegenüber Placebo (Mittelwertdifferenz, jeweils gegenüber Placebo: Tirzepatid 5 mg: -1,67%, p<0,001; Tirzepatid 10 mg: -1,93%, p<0,001) (Treatment-Regimen Estimand). Vergleichbare Ergebnisse lieferte auch der Efficacy-Estimand. Subgruppenanalysen nach den wichtigsten Baseline-Faktoren (u. a. Alter, Geschlecht, HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Baseline, Herkunftsregion oder Dauer der T2DM) zeigten keine relevanten Effektmodifikationen.

Auch zu Woche 52 bestätigen sich die statistisch signifikanten Ergebnisse zugunsten von Tirzepatid unabhängig der Dosierung. Auch die Patienten unter vorheriger Placebo-Behandlung, die nach Woche 30 auf Tirzepatid 5 mg gewechselt sind, zeigen nun einen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber Baseline.

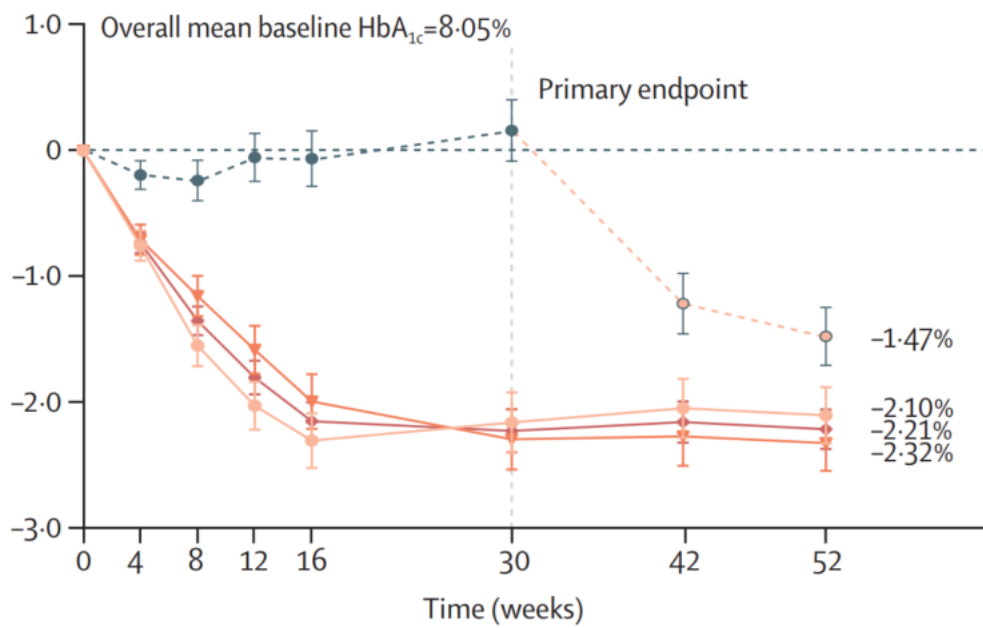


Abbildung 5: Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts (in %) gegenüber Baseline (EAS1, Efficacy Estimand)

Hellorange Kreise=Tirzepatid 5 mg; dunkelorange Dreiecke=Tirzepatid 10 mg; dunkelrote Rauten=Tirzepatid gepoolt; Dunkelgrau=Placebo; Hellgrau=Placebo/Tirzepatid 5 mg

EAS: Efficacy Analysis Set; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin

Quelle: (8)

Im Folgenden ist der Anteil der Patienten mit einem HbA<sub>1c</sub>-Zielwert <7,0% zu Baseline und Woche 30 dargestellt.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit HbA<sub>1c</sub> <7,0% in der RCT SURPASS-PEDS (mITT-Population; Treatment-Regimen Estimand)

				Tirzepatid vs. Placebo <sup>c</sup>
Zeitpunkt	Behandlung	N <sup>b</sup>	n (%; SE) <sup>b</sup>	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert
<i>Anteil der Patienten mit HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</i>				
Woche 30	Tirzepatid 5 mg	32	25 (79,6; 7,33)	2,17 [1,35; 3,51]; 0,002
	Tirzepatid 10 mg	33	28 (84,5; 6,41)	2,28 [1,41; 3,66]; <0,001
	Tirzepatid gepoolt	65	53 (82,1; 4,89)	2,23 [1,40; 3,55]; <0,001
	Placebo <sup>a</sup>	34	13 (37,4; 8,40)	-
<p>a: Nach 30 Wochen wechselten die Patienten zu Tirzepatid 5 mg.</p> <p>b: n/N (%; SE) basieren auf imputierten Daten; n wird berechnet, indem die Anzahl der Teilnehmenden, die das Ziel erreichen, über die imputierten Datensätze gemittelt und anschließend auf eine ganze Zahl gerundet wird; (%) wird berechnet, indem der Anteil der Teilnehmenden, die das Ziel erreichen, in den imputierten Datensätzen unter Verwendung der Rubin'schen Regel kombiniert wird; SE wird in imputierten Datensätzen unter der Annahme einer binomialen Verteilung berechnet und anschließend mithilfe der Rubin'schen Regel kombiniert.</p> <p>c: Der Behandlungsunterschied wurde mittels einer G-Komputation basierend auf einem logistischen Regressionsmodell berechnet unter Verwendung der imputierten Daten, wobei Ausgangswert, Altersgruppe zum Ausgangszeitpunkt, blutzuckersenkende Medikation zum Ausgangszeitpunkt und Behandlung als Faktoren einbezogen wurden.</p> <p>HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte ITT; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler</p>				

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einem HbA<sub>1c</sub>-Zielwert <7,0% zeigten sich in den Tirzepatid-Armen (5 mg, 10 mg, gepoolt) deutliche statistisch signifikante Vorteile gegenüber dem Placebo-Arm zu Woche 30 (Tabelle 4-33).

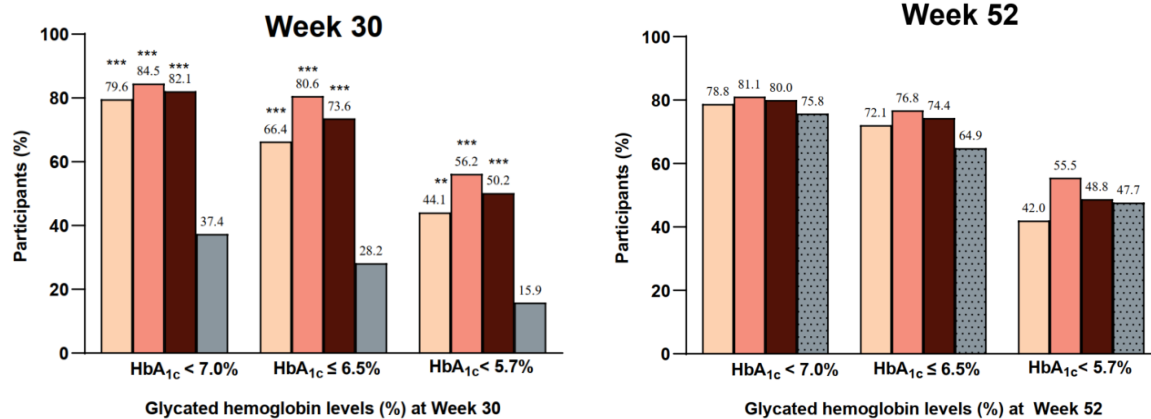


Abbildung 6: Anteil der Patienten mit HbA<sub>1c</sub> <7,0%, HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% sowie HbA<sub>1c</sub> <5,7% zu Woche 30 und 52 (Treatment-Regimen Estimand)

Hellorange=Tirzepatid 5 mg; Dunkelorange=Tirzepatid 10 mg; Dunkelrot=Tirzepatid gepoolt;

Grau=Placebo/Tirzepatid 5 mg; \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001

HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; mg: Milligramm

Quelle: (7)

Die Ergebnisse bestätigen sich auch unter Betrachtung des Efficacy Estimands für sämtliche Cut-Off-Werte HbA<sub>1c</sub> <7,0%, HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% sowie HbA<sub>1c</sub> <5,7%. Patienten unter Placebo-Behandlung erreichen die Zielwerte als deutlich geringerer Anteil als Patienten unter Tirzepatid-Behandlung. Zu Woche 52 zeigt sich, dass die Patienten des Placebo-Arms von der Gabe von Tirzepatid 5 mg ab Woche 30 profitieren, da ein ähnlich hoher Anteil wie in den Tirzepatid-Armen die Zielwerte erreicht (siehe Abbildung 6).

**Weitere Wirksamkeitsergebnisse**

Tabelle 4-34: Veränderung gegenüber Baseline des BMI-SDS in der RCT SURPASS-PEDS (mITT-FAS; Treatment-Regimen Estimand)

Zeitpunkt	Behandlung	n	LS-Mean (SE) [95%-KI] <sup>b</sup>	Tirzepatid vs. Placebo <sup>b</sup>
				ΔLS-Mean [95%-KI]; p-Wert
<b>Veränderung gegenüber Baseline des BMI</b>				
Baseline	Tirzepatid 5 mg	32	2,86 (0,20) [2,46; 3,26]	
	Tirzepatid 10 mg	33	3,48 (0,20) [3,08; 3,88]	
	Tirzepatid gepoolt	65	3,17 (0,14) [2,89; 3,45]	
	Placebo <sup>a</sup>	34	2,99 (0,20) [2,60; 3,38]	
Woche 30	Tirzepatid 5 mg	29	2,66 (0,07) [2,52; 2,80]	-0,36 [-0,55; -0,16]; <0,001
	Tirzepatid 10 mg	29	2,35 (0,07) [2,21; 2,50]	-0,66 [-0,86; -0,47]; <0,001
	Tirzepatid gepoolt	58	2,51 (0,05) [2,41; 2,61]	-0,51 [-0,68; -0,34]; <0,001
	Placebo <sup>a</sup>	34	3,02 (0,07) [2,88; 3,15]	-
<p>a: Nach 30 Wochen wechselten die Patienten zu Tirzepatid 5 mg.</p> <p>b: Der Behandlungsunterschied wurde mittels einer ANCOVA berechnet. Für die Berechnung des Endpunkts wird herangezogen Variable=Ausgangswert+Antihyperglykämische Medikation zu Baseline+Altersgruppe zu Baseline+Behandlung (Quadratsummen vom Typ III); Für die Berechnung zu Baseline erfolgt die Berechnung mit Variable=Behandlung (Quadratsummen vom Typ III). Fehlende Daten wurden mittels multipler Imputation ersetzt.</p> <p>BMI-SDS: Body Mass Index Standard Deviation Score; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate; mITT: Modifizierte ITT; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler</p>				

Bezüglich der Veränderung des BMI-SDS zu Woche 30 im Vergleich zu Baseline zeigten sich, jeweils im Vergleich zum Placebo-Arm (mITT-FAS, Treatment-Regimen-Estimand), statistisch signifikante Vorteile für beide Tirzepatid-Arme (5 mg, 10 mg, gepoolt).

In der Studie SURPASS-PEDS wurden die patientenberichtete Endpunkte anhand der validierten Messinstrumente European Quality of Life – 5 Dimension – Youth, Pediatric Quality of Life Inventory (PEDS-QL) Generic sowie PEDS-QL 3.2 Diabetes Modul erhoben. Für die Veränderung der Scores ergaben sich jeweils keine statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den Tirzepatid-Armen und dem Placebo-Arm.

**Sicherheit*****Unerwünschte Ereignisse******Gesamtraten***

Tabelle 4-35: Überblick über jegliche UE in der RCT SURPASS-PEDS (mITT-Population; SAS1 sowie SAS2 Tirzepatid-behandelte Patienten)

	Tirzepatid 5 mg n (%)	Tirzepatid 10 mg n (%)	Tirzepatid gepoolt n (%)	Placebo <sup>a</sup> n (%)	p-Werte der paarweisen Vergleiche jeweils vs. Placebo <sup>b</sup>		
					Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid gepoolt
<b>Bis Woche 30</b>							
UE	21 (65,6)	23 (69,7)	44 (67,7)	15 (44,1)	0,090	0,049	0,031
UE <sup>c</sup>	13 (40,6)	12 (36,4)	25 (38,5)	3 (8,8)	0,004	0,009	0,002
SUE	1 (3,1)	1 (3,0)	2 (3,1)	1 (2,9)	>0,999	>0,999	>0,999
Studienabbrüche aufgrund von UE	2 (6,2)	0	2 (3,1)	0	0,231	-	0,544
Therapieabbrüche aufgrund von UE	2 (6,2)	0	2 (3,1)	0	0,231	-	0,544
Todesfälle <sup>d</sup>	0	0	0	0	-	-	-
<b>Bis Woche 52 sowie Follow-up-Periode</b>							
UE	24 (75,0)	27 (81,8)	51 (78,5)	14 (43,8)	-	-	-
UE <sup>c</sup>	14 (43,8)	13 (39,4)	27 (41,5)	7 (21,9)	-	-	-
SUE	2 (6,2)	1 (3,0)	3 (4,6)	0	-	-	-
Studienabbrüche aufgrund von UE	2 (6,2)	0	2 (3,1)	0	-	-	-
Therapieabbrüche aufgrund von UE	2 (6,2)	0	2 (3,1)	0	-	-	-
Todesfälle <sup>d</sup>	0	0	0	0	-	-	-
<p>a: Nach 30 Wochen wechselten die Patienten zu Tirzepatid 5 mg.</p> <p>b: Exakter Test von Fisher (nach 30 Wochen wechselten die Patienten zu Tirzepatid 5 mg, weshalb für die gesamte Behandlungsdauer bis Woche 52 keine Tests dargestellt werden).</p> <p>c: Behandlungsbedingte UE im Zusammenhang mit der Studienbehandlung.</p> <p>d: Todesfälle werden auch als SUE und als Abbrüche aufgrund von UE erfasst.</p> <p>FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Kleinste Quadrate; mg: Milligramm; mITT: Modifizierte ITT; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; SE: Standardfehler; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>							

Bis Woche 30 sowie zu Woche 52 hatten numerisch mehr Patienten unter Tirzepatid-Behandlung mindestens ein UE jeglichen Schweregrades, wobei diese Unterschiede statistisch signifikant gegenüber dem Placebo-Arm zu Woche 30 für Tirzepatid 10 mg sowie Tirzepatid gepoolt sind.

SUE oder Studienabbrüche sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE traten nur in Einzelfällen auf und sind gegenüber dem Placebo-Arm nicht statistisch signifikant. Die Therapieabbrüche aufgrund von UE in der doppelblinden Studienphase bis Woche 30 sowie darüber hinaus bis Woche 52 und Follow-up-Periode traten in der System Organ Class (SOC) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie in der SOC Psychiatrische Störungen auf.

Es traten keine Todesfälle in der Studie auf.

#### UE nach SOC

Die in der Studie SURPASS-PEDS häufig auftretenden UE nach SOC (Inzidenz  $\geq 5\%$  in mindestens einem der Behandlungsarme) sind in Tabelle 4-36 dargestellt.

Tabelle 4-36: UE nach SOC (Inzidenz  $\geq 5\%$  in mindestens einem der Behandlungsarme) in der RCT SURPASS-PEDS (mITT-Population; SAS1 sowie SAS2 Tirzepatid-behandelte Patienten)

	Tirzepatid 5 mg n (%)	Tirzepatid 10 mg n (%)	Tirzepatid gepoolt n (%)	Placebo <sup>a</sup> n (%)	p-Werte der paarweisen Vergleiche jeweils vs. Placebo <sup>b</sup>		
					Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid gepoolt
<b>Bis Woche 30</b>							
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort	2 (6,2)	4 (12,1)	6 (9,2)	2 (5,9)	>0,999	0,427	0,711
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	6 (18,8)	2 (6,1)	8 (12,3)	2 (5,9)	0,143	>0,999	0,487
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	2 (6,2)	0 (0)	2 (3,1)	2 (5,9)	>0,999	0,493	0,605
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	15 (46,9)	15 (45,5)	30 (46,2)	4 (11,8)	0,002	0,003	<0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes	3 (9,4)	2 (6,1)	5 (7,7)	2 (5,9)	0,668	>0,999	>0,999
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse	4 (12,5)	0 (0)	4 (6,2)	0 (0)	0,050	-	0,296

	Tirzepatid 5 mg n (%)	Tirzepatid 10 mg n (%)	Tirzepatid gepoolt n (%)	Placebo <sup>a</sup> n (%)	p-Werte der paarweisen Vergleiche jeweils vs. Placebo <sup>b</sup>		
					Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid gepoolt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (31,2)	7 (21,2)	17 (26,2)	6 (17,6)	0,255	0,765	0,454
Psychiatrische Erkrankungen	3 (9,4)	2 (6,1)	5 (7,7)	1 (2,9)	0,348	0,614	0,661
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (3,1)	4 (12,1)	5 (7,7)	7 (20,6)	0,055	0,512	0,101
Erkrankungen des Nervensystems	3 (9,4)	4 (12,1)	7 (10,8)	2 (5,9)	0,668	0,427	0,714
Untersuchungen	2 (6,2)	1 (3,0)	3 (4,6)	1 (2,9)	0,608	>0,999	>0,999
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (3,1)	1 (3,0)	2 (3,1)	2 (5,9)	>0,999	>0,999	0,343
<b>Bis Woche 52 sowie Follow-up-Periode</b>							
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (12,5)	6 (18,2)	10 (15,4)	0 (0)	-	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	6 (18,8)	2 (6,1)	8 (12,3)	0 (0)	-	-	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3 (9,4)	1 (3,0)	4 (6,2)	2 (6,2)	-	-	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (53,1)	17 (51,5)	34 (52,3)	7 (21,9)	-	-	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3 (9,4)	4 (12,1)	7 (10,8)	0 (0)	-	-	-
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	4 (12,5)	0 (0)	4 (6,2)	0 (0)	-	-	-

	Tirzepatid 5 mg n (%)	Tirzepatid 10 mg n (%)	Tirzepatid gepoolt n (%)	Placebo <sup>a</sup> n (%)	p-Werte der paarweisen Vergleiche jeweils vs. Placebo <sup>b</sup>		
					Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid gepoolt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (40,6)	11 (33,3)	24 (36,9)	8 (25,0)	-	-	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	2 (6,1)	2 (3,1)	0 (0)	-	-	-
Psychiatrische Störungen	3 (9,4)	4 (12,1)	7 (10,8)	0 (0)	-	-	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (3,1)	4 (12,1)	5 (7,7)	0 (0)	-	-	-
Erkrankungen des Nervensystems	5 (15,6)	4 (12,1)	9 (13,8)	2 (6,2)	-	-	-
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (6,2)	0 (0)	2 (3,1)	0 (0)	-	-	-
Untersuchungen	3 (9,4)	2 (6,1)	5 (7,7)	0 (0)	-	-	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (6,2)	5 (15,2)	7 (10,8)	1 (3,1)	-	-	-

a: Nach 30 Wochen wechselten die Patienten zu Tirzepatid 5 mg.  
b: Exakter Test von Fisher (nach 30 Wochen wechselten die Patienten zu Tirzepatid 5 mg, weshalb für die gesamte Behandlungsdauer bis Woche 52 keine Tests dargestellt werden).  
ITT: Intention to Treat; mg: Milligramm; mITT: Modifizierte ITT; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis

Für die UE nach SOC zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den gepoolten Tirzepatid-Armen und dem Placebo-Arm, außer für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zuungunsten von Tirzepatid, vornehmlich aufgrund der Preferred Terms (PT) Diarrhoea, Übelkeit und Erbrechen vorwiegend vom Schweregrad mild. Insbesondere trat kein schwerer PT für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auf.

**Hypoglykämien**

Tabelle 4-37: Anzahl der Patienten mit Hypoglykämien in der RCT SURPASS-PEDS (SAS2)

	Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid gepoolt	Placebo <sup>a</sup>
<b>Bis Woche 52 sowie Follow-up-Periode</b>				
Schwere Hypoglykämien	0	0	0	0
a: Nach 30 Wochen wechselten die Patienten zu Tirzepatid 5 mg. mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

In der Studie SURPASS-PEDS erfuhren keine Patienten eine schwere Hypoglykämie (American Diabetes Association [ADA]-Level 3).

Tabelle 4-38: Anteil der Patienten mit einem HbA<sub>1c</sub>-Zielwert <7,0% oder ≤6,5% oder <5,7% ohne klinisch relevante oder schwere Hypoglykämien in der RCT SURPASS-PEDS (mITT-EAS1 sowie EAS2; Efficacy Estimand)

	Tirzepatid 5 mg n/N (%; SE) <sup>b</sup>	Tirzepatid 10 mg n/N (%; SE) <sup>b</sup>	Tirzepatid gepoolt n/N (%; SE) <sup>b</sup>	Placebo <sup>a</sup> n/N <sup>b</sup> (%)	p-Werte der paarweisen Vergleiche jeweils vs. Placebo <sup>c</sup>		
					Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid gepoolt
<b>Bis Woche 30</b>							
HbA <sub>1c</sub> <7,0%	23/32 (71,7; 8,01)	26/33 (79,4; 7,34)	49/65 (75,6; 5,45)	11/34 (31,4; 8,36)	0,004	0,001	0,002
HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%	19/32 (58,3; 8,86)	24/33 (74,0; 8,04)	43/65 (66,3; 6,06)	8/34 (24,8; 7,81)	0,012	0,001	0,003
HbA <sub>1c</sub> <5,7%	13/32 (40,7; 8,90)	16/33 (47,5; 9,23)	29/65 (44,1; 6,44)	5/34 (14,4; 6,42)	0,033	0,016	0,018

	Tirzepatid 5 mg n/N (%; SE) <sup>b</sup>	Tirzepatid 10 mg n/N (%; SE) <sup>b</sup>	Tirzepatid gepoolt n/N (%; SE) <sup>b</sup>	Placebo <sup>a</sup> n/N <sup>b</sup> (%)	p-Werte der paarweisen Vergleiche jeweils vs. Placebo <sup>c</sup>		
					Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid gepoolt
<b>Bis Woche 52</b>							
HbA <sub>1c</sub> <7,0%	18/32 (56,4; 8,85)	24/33 (73,2; 7,89)	42/65 (64,9; 6,01)	22/34 (63,6; 8,85)	-	-	-
HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%	17/32 (52,8; 8,92)	23/33 (68,8; 8,32)	40/65 (60,9; 6,18)	17/34 (50,9; 9,22)	-	-	-
HbA <sub>1c</sub> <5,7%	9/32 (29,4; 8,31)	16/33 (47,4; 9,03)	25/65 (38,6; 6,23)	10/34 (30,1; 8,24)	-	-	-
<p>a: Nach 30 Wochen wechselten die Patienten zu Tirzepatid 5 mg.</p> <p>b: n/N (%; SE) basieren auf imputierten Daten; n wird berechnet, indem die Anzahl der Teilnehmenden, die das Ziel erreichen, über die imputierten Datensätze gemittelt und anschließend auf eine ganze Zahl gerundet wird; (%) wird berechnet, indem der Anteil der Teilnehmenden, die das Ziel erreichen, in den imputierten Datensätzen unter Verwendung der Rubin'schen Regel kombiniert wird; SE wird in imputierten Datensätzen unter der Annahme einer binomialen Verteilung berechnet und anschließend mithilfe der Rubin'schen Regel kombiniert.</p> <p>c: Relatives Risiko. Berechnet unter Verwendung der G-Komputation aus einem logistischen Regressionsmodell unter Einsatz imputierter Daten mit den Faktoren Ausgangswert, Altersgruppe zum Ausgangszeitpunkt, antihyperglykämische Medikation zum Ausgangszeitpunkt und Behandlung.</p> <p>EAS: Efficacy Analysis Set; HbA<sub>1c</sub>: Glykosyliertes Hämoglobin; ITT: Intention to Treat; mg: Milligramm; mITT: Modifizierte ITT; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler</p>							

Unter der Behandlung mit Tirzepatid erreichte ein statistisch signifikant höherer Anteil einen HbA<sub>1c</sub>-Zielwert ohne klinisch relevante oder schwere Hypoglykämien zu Woche 30 als im Placebo-Arm. Dies erfolgte für sämtliche HbA<sub>1c</sub>-Zielwerte ≤6,5% sowie <7,0% sowie <5,7%. Zu Woche 52 erzielte ein deutlich höherer Anteil der Patienten im Placebo-Arm, die ab Woche 30 eine Tirzepatid-Behandlung erhalten haben, den entsprechenden Zielwert ohne klinisch relevante oder schwere Hypoglykämien.

Tabelle 4-39: Dokumentierte Hypoglykämien mit Glukosewerten &lt;54 mg/dl oder schwerer Hypoglykämie bis Woche 30 in der RCT SURPASS-PEDS (SAS1)

	<b>Tirzepatid 5 mg</b>	<b>Tirzepatid 10 mg</b>	<b>Tirzepatid gepoolt</b>	<b>Placebo<sup>a</sup></b>
<b>Baseline</b>				
Gesamt				
Inzidenz n/N (%)	1/32 (3,1)	0/33 (0)	1/65 (1,5)	1/34 (2,9)
Aggregierte Rate pro Jahr	0,78	0,00	0,37	3,10
Patienten mit Basalinsulin-Einnahme zu Baseline				
Inzidenz n/N (%)	1/10 (10,0)	0/11 (0)	1/21 (4,8)	1/10 (10,0)
Aggregierte Rate pro Jahr	2,45	0,00	1,18	11,78
<b>Bis Woche 30</b>				
Gesamt				
Inzidenz n/N (%)	5/32 (15,6)	5/33 (15,2)	10/65 (15,4)	2/34 (5,9)
Aggregierte Rate pro Jahr	1,11	0,51	0,81	0,15
Patienten mit Basalinsulin-Einnahme zu Baseline				
Inzidenz n/N (%)	3/10 (30,0)	3/11 (27,3)	6/21 (28,6)	1/10 (10,0)
Aggregierte Rate pro Jahr	2,79	1,12	1,98	0,35
mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set				

Tabelle 4-40: Dokumentierte Hypoglykämien mit Glukosewerten <54 mg/dl oder schwerer Hypoglykämie bis Woche 52 in der RCT SURPASS-PEDS (SAS2 Tirzepatid-behandelte Patienten)

	Tirzepatid 5 mg	Tirzepatid 10 mg	Tirzepatid gepoolt	Placebo <sup>a</sup>
<b>Baseline</b>				
Gesamt				
Inzidenz n/N (%)	1/32 (3,1)	0/33 (0)	1/65 (1,5)	2/32 (6,2)
Aggregierte Rate pro Jahr	0,78	0,00	0,37	0,35
Patienten mit Basalinsulin-Einnahme zu Baseline				
Inzidenz n/N (%)	1/10 (10,0)	0/11 (0)	1/21 (4,8)	1/8 (12,5)
Aggregierte Rate pro Jahr	2,45	0,00	1,18	1,22
<b>Bis Woche 52</b>				
Gesamt				
Inzidenz n/N (%)	9/32 (28,1)	6/33 (18,2)	15/65 (23,1)	4/32 (12,5)
Aggregierte Rate pro Jahr	0,79	0,50	0,65	0,54
Patienten mit Basalinsulin-Einnahme zu Baseline				
Inzidenz n/N (%)	3/10 (30,0)	3/11 (27,3)	6/21 (28,6)	3/8 (37,5)
Aggregierte Rate pro Jahr	1,68	0,92	1,31	1,82
a: Nach 30 Wochen wechselten die Patienten zu Tirzepatid 5 mg. mg: Milligramm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety Analysis Set				

Für Hypoglykämien mit Glukosewerten <54 mg/dl (ADA-Level 2) oder schwere Hypoglykämien (ADA-Level 3) zeigt sich, dass Patienten mit einer Basalinsulin-Einnahme zu Baseline eine höhere Inzidenz sowie eine höhere aggregierte Rate pro Jahr aufweisen als über alle Patienten hinweg. Patienten unter Basalinsulin-Einnahme zu Baseline weisen daher ein höheres Risiko für Hypoglykämien auf.

### Diskussion der RCT SURPASS-PEDS zum medizinischen Nutzen

In der Studie SURPASS-PEDS zeigte sich der klinisch relevante Mehrwert von Tirzepatid für Jugendliche und Kinder ab 10 Jahren in der statistisch signifikanten, anhaltenden und klinisch bedeutsamen Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts im Vergleich zu Placebo bzw. zur Hintergrundtherapie (Metformin und/oder Basalinsulin). In der Studie SURPASS-PEDS wurde unter der Prüfmedikation die bislang größte Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts im Vergleich zu anderen Studien mit Jugendlichen und Kindern ab 10 Jahren mit T2DM und im Anwendungsgebiet zugelassenen SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptoragonisten beobachtet (9-13). Unter Tirzepatid wies zudem ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten einen

HbA<sub>1c</sub>-Zielwert von <7,0%, ≤6,5% und <5,7% als unter Placebo auf. Die Senkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts unter Tirzepatid ging zudem nicht mit einer klinisch bedeutsam erhöhten Rate von Hypoglykämien einher.

Eine Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Werts wird im Zusammenhang mit einer potenziellen Verringerung des Risikos für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen als äußerst wichtig erachtet (6, 14). Dies spielt besonders für junge Patienten eine entscheidende Rolle, da bei ihnen bereits bei Diagnosestellung kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Bluthochdruck und Dyslipidämie vorhanden sein können (14, 15). Eine an die TODAY-Studie angeschlossene Beobachtungsstudie mit 500 Teilnehmern zeigt, wie schnell sich die kardiovaskulären Risikofaktoren im Verlauf der T2DM-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen entwickeln können. Die eingeschlossenen Patienten waren zum Auswertungszeitpunkt im Mittel 26 Jahre alt, hatten einen BMI von durchschnittlich 35 kg/m<sup>2</sup> und eine seit 13 Jahren diagnostizierte T2DM-Erkrankung. Zum Auswertungszeitpunkt litten über zwei Drittel der Patienten an Bluthochdruck, und über die Hälfte der Patienten wies eine Dyslipidämie auf. Auch die kumulative Inzidenz jeglicher mikrovaskulärer Komplikationen betrug 50% nach neun Jahren und 80% nach 15 Jahren (16). In der pädiatrischen Situation ist des Weiteren zu beachten, dass sich eine dauerhaft erhöhte Blutglukosekonzentration negativ auf die Entwicklung der kognitiven und intellektuellen Fähigkeiten der Patienten auswirken kann. Die Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Werts trägt somit dazu bei, eine normale kognitive Entwicklung von Kindern und Jugendlichen mit T2DM zu gewährleisten (14, 17, 18).

Übergewicht und Adipositas stellen weltweit den wichtigsten Risikofaktor für T2DM bei Kindern und Jugendlichen dar (19). Auch das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist bei Übergewicht deutlich erhöht (20) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist bei Kindern und Jugendlichen mit Übergewicht oder Adipositas vermindert (21). Eine Querschnittsstudie zeigt, dass in Deutschland 15,4% der Kinder und Jugendlichen zwischen drei und 17 Jahren an Übergewicht (einschließlich Adipositas) und 5,9% an Adipositas leiden (20). Übergewicht führt zunächst zu Insulinresistenz und später aufgrund einer Abnahme der β-Zellfunktion zu T2DM (22). Bei Kindern und Jugendlichen kann der Verlust der β-Zellfunktion und damit das Entstehen eines T2DM sehr schnell voranschreiten (23). Dementsprechend ist eine langfristige Gewichtskontrolle mittels Lebensstiländerungen wie Ernährungsberatung und Steigerung der körperlichen Betätigung die Grundlage der Therapie des T2DM bei Kindern und Jugendlichen (14). In der Studie SURPASS-PEDS zeigte sich eine deutliche, statistisch signifikante Verringerung des BMI-SDS unter der Behandlung mit Tirzepatid. Diese Gewichtsreduktion kann zu einer besseren Erreichung der Therapieziele bei Kindern und Jugendlichen mit T2DM beitragen, zumal zVT-Alternativen wie die Insulintherapie mit einer Gewichtszunahme assoziiert sind (22).

Es trat im gesamten Studienverlauf keine schwere Hypoglykämie auf. Hypoglykämien sind auf Grund der möglichen schweren Folgeerkrankungen und negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten mit T2DM unbedingt zu vermeiden.

Rescue-Therapien – z. B. Insulin – wurden nur in der Placebo-Gruppe eingesetzt, unter der Behandlung mit Tirzepatid wurde kein Patient mit einer Rescue-Therapie behandelt. Die

Vermeidung weiterer Therapien, insbesondere von Insulin, wird als relevanter Vorteil eingestuft, da die Gabe von Insulin das Auftreten von Hypoglykämien begünstigen kann, zu einer unerwünschten Gewichtszunahme führen und somit den Krankheitsprogress noch weiter beschleunigen kann.

Das in der Studie SURPASS-PEDS beobachtete Sicherheitsprofil für Kinder und Jugendliche entspricht weitgehend dem von Erwachsenen. Zu den häufig berichteten UE gehörten Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, welche leichter bis moderater Ausprägung waren und vor allem während der ersten beiden Behandlungswochen auftraten. Nur in Einzelfällen brachen Patienten die Behandlung aufgrund eines UE ab. Auch schwerwiegende UE wurden nur in Einzelfällen beobachtet.

Tirzepatid bietet auch hinsichtlich seiner einfachen Anwendbarkeit Vorteile: Tirzepatid wird als gebrauchsfertige wöchentliche Injektion verabreicht, während die zVT-Komponenten Liraglutid und Humaninsulin täglich bzw. sogar mehrmals täglich injiziert werden müssen. Des Weiteren sind in der Monotherapie oder in der Kombinationstherapie mit Metformin keine Blutzuckerselbstkontrollen erforderlich. Somit lässt sich die Anwendung flexibel in den Alltag integrieren. In dieser schwer zu behandelnden pädiatrischen Patientengruppe kommen die beschriebenen Vorteile noch stärker zum Tragen.

Die Ergebnisse der Studie SURPASS-PEDS sind auf Grundlage der Patientenpopulation und Baseline-Charakteristika auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. In die Studie wurden überwiegend weiße Patienten eingeschlossen, was dem deutschen Versorgungskontext entspricht. Zudem entsprechen die Einschlusskriterien der Studie SURPASS-PEDS den diagnostischen Kriterien für eine Therapieempfehlung gemäß der S3-Leitlinie: HbA<sub>1c</sub>-Wert zum Screening  $\geq 6,5\%$  und  $\leq 11\%$  (14). Auch hinsichtlich Geschlecht und Alter sind die Patientencharakteristika der Studien- und Zielpopulation vergleichbar: so ist die Prävalenz des T2DM in Deutschland bei Mädchen 50% bis 70% höher als bei Jungen (24), je nach Abstammung variiert das Verhältnis (25, 26).

Zusammenfassend stellt die Einführung von Tirzepatid für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit T2DM einen deutlichen therapeutischen Fortschritt sowie eine Bereicherung der Therapielandschaft dar. Mit Tirzepatid wird eine anhaltende glykämische Kontrolle unter Vermeidung von Rescue-Medikationen und ohne Inkaufnahme von schweren Hypoglykämien sowie eine deutliche Gewichtsreduktion erreicht, bei einer insgesamt guten Verträglichkeit und einfachen Anwendung des Produkts.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Jugendliche und Kinder ab 10 Jahren 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 von Diabetes mellitus.	Es wird kein Zusatznutzen beansprucht.
T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus	

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

*Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

*Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>20</sup>, Molenberghs 2010<sup>21</sup>).

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten STE (Burzykowski 2006<sup>22</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten

<sup>20</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>21</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>22</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>23</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- gegebenenfalls Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

*Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.6 Referenzliste**

*Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: <https://www.fachinfo.de/>) und immer den Stand des Dokuments an.*

*Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in*

---

<sup>23</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

*Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.*

### **Beispielhafte Zitierempfehlungen**

#### Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019; 37(11): 912-922. <https://doi.org/10.1200/jco.18.00915>.

#### Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).

#### Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. *Basislehrbuch Innere Medizin*. München: Elsevier; 2018.

#### Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). *Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten*. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

#### Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation Mounjaro®. Stand: Januar 2026. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 04.02.2026]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Empagliflozin (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2,  $\geq 10$  bis  $\leq 17$  Jahre). 2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10572/2024-06-20\\_AM-RL-XII-XIIa\\_Empagliflozin\\_D-1006\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10572/2024-06-20_AM-RL-XII-XIIa_Empagliflozin_D-1006_TrG.pdf). [Zugriff am: 18.12.2025]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April

- 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Juli 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAAnz AT 17.11.2025 B4 in Kraft getreten am 18. November 2025. 2025. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO\\_2025-07-17\\_iK\\_2025-11-18.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO_2025-07-17_iK_2025-11-18.pdf). [Zugriff am: 02.12.2025]
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 8.0. 2025. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_v8-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf). [Zugriff am: 07.01.2026]
  5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet). 2013. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2522/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Saxagliptin-Metformin\\_nAWG\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2522/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_nAWG_TrG.pdf). [Zugriff am: 13.01.2026]
  6. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2023. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-or-prevention-diabetes-mellitus-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-or-prevention-diabetes-mellitus-revision-2_en.pdf). [Zugriff am: 21.10.2025]
  7. Hannon TS, Chao LC, Barrientos-Pérez M, Pamidipati KC, Landó LF, Lee CJ, et al. Efficacy and safety of tirzepatide in children and adolescents with type 2 diabetes (SURPASS-PEDS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Supplementary appendix. Lancet. 2025;406(10511):1484-96. DOI: 10.1016/s0140-6736(25)01774-x
  8. Hannon TS, Chao LC, Barrientos-Pérez M, Pamidipati KC, Landó LF, Lee CJ, et al. Efficacy and safety of tirzepatide in children and adolescents with type 2 diabetes (SURPASS-PEDS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2025;406(10511):1484-96. DOI: 10.1016/s0140-6736(25)01774-x
  9. Tamborlane WV, Bishai R, Geller D, Shehadeh N, Al-Abdulrazzaq D, Vazquez EM, et al. Once-Weekly Exenatide in Youth With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2022;dc212275. DOI: 10.2337/dc21-2275
  10. Tamborlane WV, Laffel LM, Shehadeh N, Isganaitis E, Van Name M, Ratnayake J, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in children and young adults with type 2 diabetes: a prospective, multicentre, randomised, parallel group, phase 3 study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(5):341-50. DOI: 10.1016/s2213-8587(22)00052-3
  11. Tamborlane WV, Barrientos-Pérez M, Fainberg U, Frimer-Larsen H, Hafez M, Hale PM, et al. Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019;381(7):637-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1903822
  12. Arslanian SA, Hannon T, Zeitler P, Chao LC, Boucher-Berry C, Barrientos-Pérez M, et al. Once-Weekly Dulaglutide for the Treatment of Youths with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2022;387(5):433-43. DOI: 10.1056/NEJMoa2204601
  13. Laffel LM, Danne T, Klingensmith GJ, Tamborlane WV, Willi S, Zeitler P, et al. Efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor empagliflozin versus placebo and the DPP-4 inhibitor linagliptin versus placebo in young people with type 2 diabetes (DINAMO): a multicentre, randomised, double-blind, parallel group, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023;11(3):169-81. DOI: 10.1016/s2213-8587(22)00387-4

14. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter, Version 4. AWMF-Registernummer: 057-016. 2023. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-016l\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-Verlaufskontrolle-Diabetes-mellitus-Kinder-Jugendliche\\_2023-11.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-016l_S3_Diagnostik-Therapie-Verlaufskontrolle-Diabetes-mellitus-Kinder-Jugendliche_2023-11.pdf). [Zugriff am: 18.12.2025]
15. TODAY Study Group. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1735-41. DOI: 10.2337/dc12-2420
16. TODAY Study Group. Long-Term Complications in Youth-Onset Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(5):416-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2100165
17. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:105-14. DOI: 10.1111/medi.12737
18. Ryan CM, van Duinkerken E, Rosano C. Neurocognitive consequences of diabetes. *Am Psychol*. 2016;71(7):563-76. DOI: 10.1037/a0040455
19. Xie J, Wang M, Long Z, Ning H, Li J, Cao Y, et al. Global burden of type 2 diabetes in adolescents and young adults, 1990-2019: systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Bmj*. 2022;379:e072385. DOI: 10.1136/bmj-2022-072385
20. Schienkiewitz A, Brettschneider AK, Damerow S, Rosario AS. Overweight and obesity among children and adolescents in Germany. Results of the cross-sectional KiGGS Wave 2 study and trends. *J Health Monit*. 2018;3(1):15-22. DOI: 10.17886/RKI-GBE-2018-022.2
21. Tsiros MD, Olds T, Buckley JD, Grimshaw P, Brennan L, Walkley J, et al. Health-related quality of life in obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(4):387-400. DOI: 10.1038/ijo.2009.42
22. Valaiyapathi B, Gower B, Ashraf AP. Pathophysiology of Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(3):220-9. DOI: 10.2174/1573399814666180608074510
23. Elder DA, Hornung LN, Herbers PM, Prigeon R, Woo JG, D'Alessio DA. Rapid Deterioration of Insulin Secretion in Obese Adolescents Preceding the Onset of Type 2 Diabetes. *The Journal of Pediatrics*. 2015;166(3):672-8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.11.029
24. Rosenbauer J, Neu A, Rothe U, Seufert J, Holl RW. Diabetestypen sind nicht auf Altersgruppen beschränkt: Typ-1-Diabetes bei Erwachsenen und Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. *Journal of Health Monitoring*. 2019;4(2):31--53. DOI: <http://dx.doi.org/10.25646/5981>
25. Schober E, Holl RW, Grabert M, Thon A, Rami B, Kapellen T, et al. Diabetes mellitus type 2 in childhood and adolescence in Germany and parts of Austria. *European Journal of Pediatrics*. 2005;164(11):705-7. DOI: 10.1007/s00431-005-1709-9
26. Neu A, Feldhahn L, Eehalt S, Hub R, Ranke MB. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents is still a rare disease in Germany: a population-based assessment of the prevalence of type 2 diabetes and MODY in patients aged 0-20 years. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(7):468-73. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2009.00528.x

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche**

*Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten).*

*Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.*

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.08.2024	
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>	
Suchfilter	Lefebvre [Quelle <sup>24</sup> ] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

<sup>24</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies>. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to December 17, 2025 [ppezv];	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	18.12.2025	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to December 17, 2025;	
<b>Suchfilter</b>	Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE AND EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455(modifiziert)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp tirzepatide/ or tirzepatid*.mp.	1550
2	Mounjaro.mp.	77
3	(LY 3298176 or LY-3298176 or LY3298176).mp.	26
4	1 or 2 or 3	1574
5	exp diabetes mellitus/ or diabet*.mp.	973259
6	NIDDM*.mp.	7045
7	5 or 6	973387
8	4 and 7	1045
9	(juvenil* or child* or paediatr* or pediater* or boy\$1 or girl\$1 or adolescen* or infant* or schoolchild* or teen or teens or teenager* or pubert* or preteen* or preadolescen* or underag* or youth*).mp. or exp child/ or exp pediatrics/ or exp adolescent/ or exp young adults/ or (young\$2 adj4 adult\$1).mp.	5689850
10	8 and 9	36
11	(randomi#ed or placebo).mp. or randomi#ed controlled trial.pt.	1300569
12	10 and 11	16

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials November 2025 [cctz];	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	18.12.2025	
<b>Zeitsegment</b>	November 2025;	
<b>Suchfilter</b>	Kein Suchfilter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp tirzepatide/ or tirzepatid*.mp.	592
2	Mounjaro.mp.	7
3	(LY 3298176 or LY-3298176 or LY3298176).mp.	69
4	1 or 2 or 3	596
5	exp diabetes mellitus/ or diabet*.mp.	132016
6	NIDDM*.mp.	1154
7	5 or 6	132123
8	4 and 7	425
9	(juvenil* or child* or paediatr* or pediater* or boy\$1 or girl\$1 or adolescen* or infant* or schoolchild* or teen or teens or teenager* or pubert* or preteen* or preadolescen* or underag* or youth*).mp. or exp child/ or exp pediatrics/ or exp adolescent/ or exp young adults/ or (young\$2 adj4 adult\$1).mp.	456537
10	8 and 9	22

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

<b>Studienregister/Studienergebnisdatenbank</b>	ClinicalTrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	23.08.2024
<b>Eingabeoberfläche</b>	Basic Search
<b>Suchstrategie</b>	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
<b>Treffer</b>	452

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	ClinicalTrials.gov	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov">https://clinicaltrials.gov</a>	
<b>Datum der Suche</b>	18.12.2025	
<b>Suchstrategie</b>	Condition or disease:	diabetes
	Intervention/treatment:	tirzepatide OR Mounjaro OR LY3298176 OR LY-3298176 OR "LY 3298176"
	Other terms	
<b>Treffer</b>	<b>73</b>	

<b>Studienregister</b>	Clinical Trials Information System	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials</a>	
<b>Datum der Suche</b>	18.12.2025	
<b>Suchstrategie</b>	Contain all of these terms	Diabetes
	Contain any of these terms	tirzepatide, mounjaro
	Does not contain any of these terms	
<b>Treffer</b>	<b>7</b>	

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>	
<b>Datum der Suche</b>	18.12.2025	
<b>Suchstrategie</b>	(tirzepatide OR Mounjaro OR LY3298176 OR LY-3298176 OR "LY 3298176") AND diabetes	
<b>Treffer</b>	<b>10</b>	

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

*Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)**

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

#### **Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Register</b>	<b>Trefferzahl</b>	<b>Ausgeschlossene Registereinträge</b>	<b>Eingeschlossene Registereinträge</b>
CT.gov	73	73 (Nr. 1 – 73)	0
CTIS	7	7 (Nr. 74 – 80)	0
EU-CTR	10	10 (Nr. 81 – 90)	0
Summe	90	90	0

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov (CT.gov)</b>			
1.	NCT02759107	A Single- and Multiple-Ascending Dose Study in Healthy Subjects to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of LY3298176 and Multiple Doses in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02759107">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02759107</a>	A1 andere Population
2.	NCT03131687	A Phase 2 Study of Once-Weekly LY3298176 Compared With Placebo and Dulaglutide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03131687">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03131687</a>	A1 andere Population
3.	NCT03311724	A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Month Trial of LY3298176 Versus Placebo in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03311724">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03311724</a>	A1 andere Population
4.	NCT03322631	A Multiple-Ascending Dose Study in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of LY3298176. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03322631">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03322631</a>	A6 andere Studiendauer
5.	NCT03730662	Efficacy and Safety of LY3298176 Once Weekly Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk (SURPASS-4). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03730662">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03730662</a>	A1 andere Population
6.	NCT03861039	A Phase 3, Long-Term Safety Study of Tirzepatide in Combination With Monotherapy of Oral Antihyperglycemic Medications in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (SURPASS J-combo). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03861039">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03861039</a>	A1 andere Population
7.	NCT03861052	A Phase 3 Study of Tirzepatide Monotherapy Compared to Dulaglutide 0.75 mg in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03861052">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03861052</a>	A3 andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
8.	NCT03882970	A Randomized, Phase 3, Open-Label Trial Comparing the Effect of LY3298176 Versus Titrated Insulin Degludec on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03882970">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03882970</a>	A3 andere Vergleichstherapie
9.	NCT03951753	The Effect of Tirzepatide on $\alpha$ and $\beta$ Cell Function and Insulin Sensitivity in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03951753">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03951753</a>	A1 andere Population
10.	NCT03954834	A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Three Tirzepatide Doses Versus Placebo in Patients With Type 2 Diabetes, Inadequately Controlled With Diet and Exercise Alone. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03954834">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03954834</a>	A1 andere Population
11.	NCT03987919	A Phase 3, Randomized, Open-Label Trial Comparing Efficacy and Safety of Tirzepatide Versus Semaglutide Once Weekly as Add-on Therapy to Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03987919">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03987919</a>	A1 andere Population
12.	NCT04039503	Randomized, Phase 3, Double-blind Trial Comparing the Effect of the Addition of Tirzepatide Versus Placebo in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Insulin Glargine With or Without Metformin. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04039503">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04039503</a>	A1 andere Population
13.	NCT04050553	A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study to Investigate the Effect of Once-Weekly Tirzepatide on the Counter-Regulatory Response to Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04050553">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04050553</a>	A1 andere Population
14.	NCT04093752	A Randomized, Phase 3, Open-label Trial Comparing the Effect of Tirzepatide Once Weekly Versus Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin With or Without a Sulfonylurea. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04093752">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04093752</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
15.	NCT04184622	Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight With Weight- Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-1). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04184622">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04184622</a>	A1 andere Population
16.	NCT04235959	A Multiple Dose Titration Study in Chinese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Tirzepatide. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04235959">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04235959</a>	A1 andere Population
17.	NCT04255433	The Effect of Tirzepatide Versus Dulaglutide on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes (SURPASS-CVOT). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04255433">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04255433</a>	A1 andere Population
18.	NCT04407234	The Impact of Tirzepatide on Gastric Emptying (GE) in Overweight/Obese Non-diabetic Subjects and in Overweight/Obese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04407234">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04407234</a>	A1 andere Population
19.	NCT04537923	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). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04537923">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04537923</a>	A1 andere Population
20.	NCT04657003	Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Participants With Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-2). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04657003">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04657003</a>	A1 andere Population
21.	NCT04657016	Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly Versus Placebo After an Intensive Lifestyle Program in Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight With Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-3). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04657016">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04657016</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
22.	NCT04660643	Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly Versus Placebo for Maintenance of Weight Loss in Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight With Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-4). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04660643">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04660643</a>	A1 andere Population
23.	NCT05024032	Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Chinese Participants Without Type 2 Diabetes Who Have Obesity or Are Overweight With Weight-Related Comorbidities: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (SURMOUNT-CN). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05024032">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05024032</a>	A1 andere Population
24.	NCT05260021	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study With an Open-Label Extension Assessing the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Tirzepatide in Pediatric and Adolescent Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Metformin, or Basal Insulin, or Both. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05260021">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05260021</a>	A3 andere Vergleichstherapie
25.	NCT05433584	A Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Two-Arm, Phase 4 Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of Tirzepatide Compared With Intensified Conventional Care in Adults When Initiating Treatment Early in the Course of Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05433584">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05433584</a>	A1 andere Population
26.	NCT05536804	Tirzepatide Study of Renal Function in People With Overweight or Obesity and Chronic Kidney Disease With or Without Type 2 Diabetes: Focus on Kidney Hypoxia in Relation to Fatty Kidney Disease Using Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05536804">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05536804</a>	A1 andere Population
27.	NCT05553093	Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05553093">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05553093</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
28.	NCT05564039	A Phase 4, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Switching From Weekly Dulaglutide to Weekly Tirzepatide in Adults With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05564039">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05564039</a>	A1 andere Population
29.	NCT05659368	Towards a Personalized Precision Medicine in Rare Disease: Tirzepatide (a Dual Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist) Monotherapy in Patients With Wolfram Syndrome Type 1. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05659368">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05659368</a>	A1 andere Population
30.	NCT05691712	A Randomized, Phase 3, Double Blind Trial Comparing the Effect of the Addition of Tirzepatide Versus the Addition of Placebo to Titrated Basal Insulin on Glycemic Control in Chinese Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05691712">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05691712</a>	A1 andere Population
31.	NCT05706506	An Open-Label, Single-Arm, Phase 4 Study to Assess Glycemic Control When Adults With Type 2 Diabetes Switch From a GLP-1 RA to Tirzepatide (SURPASS-SWITCH-2). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05706506">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05706506</a>	A1 andere Population
32.	NCT05708859	Effect of Tirzepatide on Progression of Coronary Atherosclerosis Using MDCT. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05708859">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05708859</a>	A1 andere Population
33.	NCT05751720	Effect on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Treatment With Gastric Inhibitory Polypeptide / Glucagon Like Peptide-1 Analogue (Tirzepatide). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05751720">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05751720</a>	A1 andere Population
34.	NCT05822544	A Phase 1/1b Study of Single and Multiple Ascending Doses of TLC 6740 in Healthy Subjects, Including Evaluation of Food Effect and Potential Drug-Drug Interactions, and Preliminary Safety and Efficacy in Subjects With Obesity, With or Without Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05822544">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05822544</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
35.	NCT05822830	A Phase 3b, Randomized Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tirzepatide Compared to Semaglutide in Adults Who Have Obesity or Overweight With Weight Related Comorbidities. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05822830">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05822830</a>	A1 andere Population
36.	NCT05963022	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Tirzepatide Monotherapy Compared With Placebo in Chinese Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05963022">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05963022</a>	A1 andere Population
37.	NCT05990374	Therapeutic Effects and Effects on Body Fat of GLP-1 Receptor Agonists in Patients With Type 2 Diabetes for 1-4 Years. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05990374">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05990374</a>	A7 anderer Publikationstyp
38.	NCT06037252	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Investigational Tirzepatide Doses in Participants With Type 2 Diabetes and Obesity. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06037252">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06037252</a>	A1 andere Population
39.	NCT06180616	Tirzepatide for the Treatment of Concurrent Type 1 Diabetes and Overweight or Obesity: A Placebo-Matched Randomised Controlled Trial. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06180616">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06180616</a>	A1 andere Population
40.	NCT06221969	Efficacy and Safety of Co-administered Cagrilintide and Semaglutide (CagriSema) 2.4 mg/2.4 mg s.c. Once Weekly Versus Tirzepatide 15 mg s.c. Once Weekly in Participants With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin With or Without an SGLT2 Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06221969">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06221969</a>	A1 andere Population
41.	NCT06246799	Comparative Effectiveness of Two Initial Combination Therapies in Patients With New Onset Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06246799">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06246799</a>	A1 andere Population
42.	NCT06326047	Investigation of the Safety and Efficacy of Once Weekly NNC0519-0130 in Participants With Type 2 Diabetes - a Dose Finding Study. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06326047">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06326047</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
43.	NCT06533527	Randomized Trial of Holding vs. Continuing Incretin-based Therapies Before Upper Endoscopy. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06533527">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06533527</a>	A3 andere Vergleichstherapie
44.	NCT06534411	Efficacy and Safety of Co-administered Cagrilintide and Semaglutide (CagriSema) 1.0 mg/1.0 mg s.c. Once Weekly Versus Tirzepatide 5 mg s.c. Once Weekly in Participants With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin, SGLT2 Inhibitor or Both. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06534411">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06534411</a>	A1 andere Population
45.	NCT06603571	A Phase 2, Parallel-Group, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate Weight Management With LY3841136 and Tirzepatide, Alone or in Combination, in Adult Participants With Obesity or Overweight With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06603571">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06603571</a>	A1 andere Population
46.	NCT06630585	GIP/GLP-1RA as Adjunctive to Automated Insulin Delivery in Adults With Type 1 Diabetes: A Prospective, Randomized, Clinical Study - The AID-JUNCT Trial. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06630585">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06630585</a>	A1 andere Population
47.	NCT06635057	A Phase 4, Multicenter, Multi-Country, Open-Label, Single-Arm Study to Investigate the Effectiveness and Safety of Tirzepatide Once Weekly in Adult Participants With Type 2 Diabetes During Ramadan. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06635057">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06635057</a>	A1 andere Population
48.	NCT06643728	A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Bimagrimumab and Tirzepatide, Alone or in Combination, to Investigate the Efficacy and Safety in Adult Participants With Obesity or Overweight Without Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06643728">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06643728</a>	A1 andere Population
49.	NCT06657209	Normal-weight Diabetes: Adipocyte-directed Therapy with Pioglitazone or Tirzepatide. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06657209">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06657209</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
50.	NCT06700538	A Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ARO-INHBE in Adult Volunteers With Obesity With and Without Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06700538">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06700538</a>	A1 andere Population
51.	NCT06737042	EFFICACY and SAFETY of GZR18 INJECTED EVERY 2 WEEKS (Q2W) in PARTICIPANTS WITHOUT TYPE 2 DIABETES, WHO HAVE OBESITY or ARE OVERWEIGHT: a RANDOMIZED, TIRZEPATIDE- and PLACEBO-CONTROLLED STUDY. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06737042">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06737042</a>	A1 andere Population
52.	NCT06751589	Pilot Weight Loss Intervention With Dual GIP/GLP-1 Receptor Agonist Therapy in Patients With Endometrial Cancer and Obesity, Overweight, With or Without Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06751589">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06751589</a>	A1 andere Population
53.	NCT06759701	Pre-Surgical Tirzepatide-Assisted Weight Loss in Overweight and Obese Men With Intermediate Risk Prostate Cancer: A Pilot Feasibility Study. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06759701">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06759701</a>	A1 andere Population
54.	NCT06779929	Comparative Study of Tirzepatide vs Dulaglutide (SURPASS CVOT) or Semaglutide on Major Cardiovascular Events in Participants With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06779929">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06779929</a>	A1 andere Population
55.	NCT06820281	Acute Metabolic Effects of Tirzepatide in Type 1 Diabetes: a Phase 2 Double Blinded Placebo Controlled Clinical Trial (TIRTLE2). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06820281">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06820281</a>	A1 andere Population
56.	NCT06897475	A Parallel-Group Treatment, Phase 2, Double-Blind Study of Once-Weekly Subcutaneous LY3457263 Compared to Placebo in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on a Stable Dose of Semaglutide or Tirzepatide Who Failed to Achieve HbA1c Goal. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06897475">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06897475</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
57.	NCT06901349	A Phase 2b Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Bimagramab and Tirzepatide, Alone or in Combination, to Investigate the Efficacy and Safety in Adult Participants With Obesity or Overweight With Type 2 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06901349">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06901349</a>	A1 andere Population
58.	NCT06914141	Comparative Effectiveness of Tirzepatide Versus Semaglutide in Individuals With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06914141">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06914141</a>	A1 andere Population
59.	NCT06914154	Emulation of the SUMMIT Heart Failure Trial in Healthcare Claims Data. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06914154">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06914154</a>	A1 andere Population
60.	NCT06914895	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Evaluating the Efficacy and Safety of Tirzepatide Once Weekly Compared to Placebo in Adult Participants With Type 1 Diabetes and Obesity or Overweight. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06914895">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06914895</a>	A1 andere Population
61.	NCT06918405	Efficacy and Safety of Tirzepatide for Weight Management in Overweight or Obese Adult Individuals With or Without Type 2 Diabetes Mellitus: A Real-World Study in Bangladesh. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06918405">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06918405</a>	A1 andere Population
62.	NCT06937203	A Phase 1/2A Dose-Escalating Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ARO-ALK7 in Adult Volunteers With Obesity With and Without Type 2 Diabetes Mellitus. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06937203">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06937203</a>	A1 andere Population
63.	NCT06962280	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study Evaluating the Efficacy and Long-Term Safety of Tirzepatide Once Weekly Compared to Placebo in Adults With Type 1 Diabetes and Obesity or Overweight. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06962280">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06962280</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
64.	NCT06980623	Comparative Effectiveness of Tirzepatide vs Semaglutide in Participants With Type 2 Diabetes and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06980623">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06980623</a>	A1 andere Population
65.	NCT07088718	Prediction of the SURPASS-CVOT Cardiovascular Outcome Trial in Healthcare Claims Data. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07088718">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07088718</a>	A1 andere Population
66.	NCT07096063	Comparative Effectiveness of Tirzepatide and Semaglutide in Individuals at Cardiovascular Risk. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07096063">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07096063</a>	A5 anderer Studientyp
67.	NCT07096908	Treatment With Tirzepatide of the Disease of Obesity in People With Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07096908">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07096908</a>	A1 andere Population
68.	NCT07099742	A Study of Real-World Effectiveness and Safety of Tirzepatide Among Participants With Obesity With or Without Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in Bangladesh. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07099742">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07099742</a>	A5 anderer Studientyp
69.	NCT07156331	Research on Effects of Drugs on Body Composition and Function With Imaging in Diabetes. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07156331">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07156331</a>	A1 andere Population
70.	NCT07203677	Comparative Effectiveness of Tirzepatide Versus Sitagliptin in Individuals at Cardiovascular Risk (TIRZSITA-CVOT). ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07203677">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07203677</a>	A5 anderer Studientyp
71.	NCT07223242	Tailored Exercise Training Study Among Adults With HFpEF. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07223242">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07223242</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
72.	NCT07247084	A Phase 4 Multicenter, Randomized, Open-Label, Interventional Study With Pragmatic Elements Investigating the Effectiveness of Tirzepatide Once Weekly Compared With Standard of Care in Adult Participants With Obesity and Without Diabetes in a Real-World Setting. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07247084">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07247084</a>	A1 andere Population
73.	NCT07284511	Fully Closed-Loop Glucose Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Tirzepatide: a Randomized, Multi-center, Open-label, Non-inferiority, Parallel Trial. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07284511">https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07284511</a>	A1 andere Population
<b>Clinical Trials Information System (CTIS)</b>			
74.	2023-506082-60-00	I8F-MC-GPIG - Tirzepatide Study of Renal Function in People with Overweight or Obesity and Chronic Kidney Disease with or without Type 2 Diabetes: Focus on Kidney Hypoxia in Relation to Fatty Kidney Disease using Multiparametric Magnetic Resonance Imaging (TREASURE-CKD). CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-506082-60-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-506082-60-00</a>	A1 andere Population
75.	2022-500101-41-00	A Phase 4, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Switching From Weekly Dulaglutide to Weekly Tirzepatide in Adults With Type 2 Diabetes. CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2022-500101-41-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2022-500101-41-00</a>	A1 andere Population
76.	2024-520328-27-00	J1R-MC-GZFD: A Parallel-Group Treatment, Phase 2, Double-Blind study of Once-Weekly Subcutaneous LY3457263 Compared to Placebo in Participants with Type 2 Diabetes Mellitus on a Stable Dose of Semaglutide or Tirzepatide who Failed to Achieve HbA1c Goal. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-520328-27-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-520328-27-00</a>	A1 andere Population
77.	2023-505270-15-00	The effects of tirzepatIDE on coronAry pLaque lipid content and myocardial microvascular function in people with overweight or obesity and CORonary disease. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-505270-15-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-505270-15-00</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
78.	2023-509600-15-00	Efficacy and safety of co-administered cagrilintide and semaglutide (CagriSema) 1.0 mg/1.0 mg s.c. once weekly versus tirzepatide 5 mg s.c. once weekly in participants with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin, SGLT2 inhibitor or both. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-509600-15-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2023-509600-15-00</a>	A1 andere Population
79.	2024-514909-64-00	Towards a personalized precision medicine in rare disease: tirzepatide (a dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist) monotherapy in patients with Wolfram syndrome type 1.. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-514909-64-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-514909-64-00</a>	A3 andere Vergleichstherapie
80.	2024-515982-32-00	A Clinical Trial of Tirzepatide (LY3298176) in Subjects With Overweight or Obesity and PCOS-related Ovarian Dysfunction (PERIODS). CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-515982-32-00">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&amp;EUCT=2024-515982-32-00</a>	A1 andere Population
<b>EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)</b>			
81.	2016-004179-33	A Phase 2 Study of Once-Weekly LY3298176 Compared with Placebo and Dulaglutide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004179-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004179-33</a>	A1 andere Population
82.	2018-002618-11	Efficacy and Safety of LY3298176 Once Weekly versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002618-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002618-11</a>	A1 andere Population
83.	2018-003422-84	A Randomized, Phase 3, Open-Label Trial Comparing the Effect of LY3298176 versus Titrated Insulin Degludec on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003422-84">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003422-84</a>	A3 andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
84.	2018-004422-29	A Phase 3, Randomized, Open-Label Trial Comparing Efficacy and Safety of Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly as Add-on Therapy to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes (SURPASS-2). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004422-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004422-29</a>	A1 andere Population
85.	2019-000860-99	A Randomized, Phase 3, Double-blind Trial Comparing the Effect of the Addition of Tirzepatide versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Insulin Glargine with or without Metformin.. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000860-99">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000860-99</a>	A1 andere Population
86.	2019-002735-28	The Effect of Tirzepatide versus Dulaglutide on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes (SURPASS-CVOT). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002735-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002735-28</a>	A1 andere Population
87.	2020-000284-23	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. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000284-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000284-23</a>	A1 andere Population
88.	2021-003612-31	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study with an Open-Label Extension Assessing the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Tirzepatide in Pediatric and Adolescent Participants with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled with Metformin, or Basal Insulin, or Both (SURPASS-PEDS). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003612-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003612-31</a>	A3 andere Vergleichstherapie
89.	2021-005273-47	Tirzepatide Study of Renal Function in People with Overweight or Obesity and Chronic Kidney Disease with or without Type 2 Diabetes: Focus on Kidney Hypoxia in Relation to Fatty Kidney Disease using Multiparametric Magnetic Resonance Imaging (TREASURE-CKD). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005273-47">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005273-47</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
90.	2022-003853-70	Towards a personalized precision medicine in rare disease: tirzepatide (a dual glucose- dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-I receptor agonist) monotherapy in patients with Wolfrarn syndrome type 1.. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 18.12.2025]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003853-70">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003853-70</a>	A1 andere Population

#### **Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-42 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-42 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

Tabelle 4-42 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie &lt;Studienbezeichnung&gt;

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (zum Beispiel parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (zum Beispiel Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
<b>4</b>	Probanden/Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration et cetera	
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, gegebenenfalls alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (zum Beispiel Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und gegebenenfalls Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
<b>8b</b>	Einzelheiten (zum Beispiel Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (zum Beispiel nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie zum Beispiel Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen gegebenenfalls, auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (zum Beispiel A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-43 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

Endpunkt: \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

5. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnismgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnismgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Ableich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Ableich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnismgesteuert, zum Beispiel zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

*Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

*zum Beispiel*

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5%)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*Zum Beispiel*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante*

*Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

Nicht zutreffend.