

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

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

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

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

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

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

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

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
7	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])^d
8	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])^d
<p>a. Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Es wird vorausgesetzt, dass eine Pharmakotherapie erst nach Versagen einer alleinigen Basistherapie (nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Diät, Bewegung etc.) begonnen und stets in Kombination mit dieser durchgeführt wird. ▫ In allen im Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien wird die Arzneimitteltherapie mit Metformin als Standard in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 benannt. ▫ Es wird vorausgesetzt, dass die antidiabetische Therapie zunächst mit einer Metformin-Monotherapie begonnen wird. ▫ Gemäß Leitlinienempfehlungen wird bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Monotherapie im Rahmen einer Therapie-Intensivierung durch ein weiteres Medikament die Gabe von Metformin fortgeführt. Insofern ist bei einem möglichen Verzicht auf ein Therapieregime mit Metformin darzulegen, inwiefern bei den Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Metformin nicht angezeigt war. ▫ Laut der aktuellen Dosierungsempfehlung von Metformin kommt Metformin für eine breitere Patientenpopulation infrage, einschließlich der Patientinnen und Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (GFR \geq 30 ml/min). Da nur ein geringer Anteil von Patientinnen und Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation aufweist, wird von einer separaten Benennung der Patientinnen und Patienten mit Metformin-Kontraindikation abgesehen. ▫ Auf Basis der Ergebnisse von kardiovaskulären Outcome Studien sowie der Empfehlungen der Leitlinie, aus denen hervorgeht, dass die belastbarsten Daten bei Diabetikern mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung gezeigt wurden, wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen Patientinnen und Patienten mit und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung unterschieden. Die Operationalisierung zur Definition der Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung sollte sich an in der medizinischen Wissenschaft allgemein anerkannten und etablierten Kriterien orientieren. ▫ Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von Komorbiditäten bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, KHK u. a.) und im Besonderen bei Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten, eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der jeweiligen Komorbiditäten, insbesondere durch Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung des Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt wird. ▫ Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. 		

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

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
<p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. Es kommen für Fragestellung 1 die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar und wird daher in Studien, gemäß bisherigen Beschlüssen im Bereich Diabetes mellitus Typ 2, als Komparator akzeptiert.</p> <p>d. Die Indikationsstellung für eine Insulintherapie sollte sorgfältig geprüft werden. Eine Insulintherapie wird gemäß Leitlinie bei Nicht-Erreichen des individuellen Therapieziels trotz Intensivierung mit anderen Antidiabetika empfohlen, sowie bei metabolischen Entgleisungen, bei Gabe von diabetogenen Medikamenten (z. B. Glukokortikoide), bei stark eingeschränkter Nierenfunktion. Bei Patientinnen und Patienten, die Insulin erhalten, sollte regelmäßig geprüft werden, ob die Indikation für eine Insulintherapie noch besteht bzw. ob ggf. eine De-Eskalation der Insulintherapie möglich und angezeigt ist.</p> <p>Für Insulin-Analoga bestehen nach derzeitigem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse weder Vor- noch Nachteile gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich harter Endpunkte zu Insulin-Analoga vor. Bei der Nutzenbewertung wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulin-Analoga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulin-Analoga auf Humaninsulin gegeben ist. Der Zulassungsstatus der Insulinanaloga ist zu berücksichtigen. Studienergebnisse sind auf mögliche Effektmodifikationen durch die Art der eingesetzten Insuline zu untersuchen, sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt wurden.</p> <p>Bei Insulin glargin handelt es sich um ein Insulinanalogon, das zwar nicht explizit als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, aber es wird dennoch unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage als geeigneter Komparator akzeptiert.</p> <p>CT: konventionelle Therapie; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie; KHK: koronare Herzkrankheit; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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

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

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

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

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

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

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

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

Ergebnisse

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

Studie SURPASS-4

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

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

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

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

Behandlung mit der Studienmedikation

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

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

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

Studie SURPASS-4 für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Keine Festlegung patientenindividueller Therapieziele

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

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

Indikation für Insulintherapie in der vorgelegten Teilpopulation fraglich

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

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

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

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

Ergebnisse

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

Studie SURPASS-6

Bei der Studie SURPASS-6 handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, 4-armige Studie mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. Es wurden Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz einer mindestens 90-tägigen Vorbehandlung mit einem Basalinsulin und bis zu 2 oralen Antidiabetika (≥ 1500 mg/Tag Metformin, Sulfonylharnstoffe, Dipeptidylpeptidase-4[DPP-4]-Inhibitor) der HbA1c-Wert zu Studieneinschluss zwischen $\geq 7,5$ % und ≤ 11 % lag.

In der Studie SURPASS-6 wurde der Vergleich von Tirzepatid 5 mg, 10 mg, 15 mg mit Insulin lispro (U100) untersucht, jeweils in Kombination mit Insulin glargin (U100) und ggf. Metformin (im Folgenden Tirzepatid + Insulin glargin \pm Metformin bzw. Insulin lispro + Insulin glargin \pm Metformin). Für die Studie wurden insgesamt 1428 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1:1:3 den 4 Behandlungsarmen Tirzepatid 5 mg + Insulin glargin \pm Metformin (N = 243), Tirzepatid 10 mg + Insulin glargin \pm Metformin (N = 238), Tirzepatid 15 mg + Insulin glargin \pm Metformin (N = 236) oder Insulin lispro + Insulin glargin \pm Metformin (N = 711) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Land, Ausgangs-HbA1c-Wert ($\leq 8,5$ % oder $> 8,5$ %) und Einnahme von Metformin zu Baseline (ja oder nein). Der pU legt im Dossier gemäß Unterteilung des Anwendungsgebiets durch den G-BA 2 Teilpopulationen der Studie SURPASS-6 vor: Patientinnen und Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (N = 1171) und Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (N = 257).

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

Behandlung mit der Studienmedikation

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

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

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

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

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

Studie SURPASS-6 für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Keine Festlegung patientenindividueller Therapieziele

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

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

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

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

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

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

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
8	Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])^d 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Es wird vorausgesetzt, dass eine Pharmakotherapie erst nach Versagen einer alleinigen Basistherapie (nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Diät, Bewegung etc.) begonnen und stets in Kombination mit dieser durchgeführt wird. ▫ In allen im Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien wird die Arzneimitteltherapie mit Metformin als Standard in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 benannt. ▫ Es wird vorausgesetzt, dass die antidiabetische Therapie zunächst mit einer Metformin-Monotherapie begonnen wird. ▫ Gemäß Leitlinienempfehlungen wird bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Monotherapie im Rahmen einer Therapie-Intensivierung durch ein weiteres Medikament die Gabe von Metformin fortgeführt. Insofern ist bei einem möglichen Verzicht auf ein Therapieregime mit Metformin darzulegen, inwiefern bei den Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Metformin nicht angezeigt war. ▫ Laut der aktuellen Dosierungsempfehlung von Metformin kommt Metformin für eine breitere Patientenpopulation infrage, einschließlich der Patientinnen und Patienten mit moderater Niereninsuffizienz (GFR \geq 30 ml/min). Da nur ein geringer Anteil von Patientinnen und Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation aufweist, wird von einer separaten Benennung der Patientinnen und Patienten mit Metformin-Kontraindikation abgesehen. ▫ Auf Basis der Ergebnisse von kardiovaskulären Outcome Studien sowie der Empfehlungen der Leitlinie, aus denen hervorgeht, dass die belastbarsten Daten bei Diabetikern mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung gezeigt wurden, wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen Patientinnen und Patienten mit und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung unterschieden. Die Operationalisierung zur Definition der Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung sollte sich an in der medizinischen Wissenschaft allgemein anerkannten und etablierten Kriterien orientieren. ▫ Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von Komorbiditäten bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, KHK u. a.) und im Besonderen bei Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten, eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der jeweiligen Komorbiditäten, insbesondere durch Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung des Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt wird. ▫ Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. 			

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

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. Es kommen für Fragestellung 1 die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar und wird daher in Studien, gemäß bisherigen Beschlüssen im Bereich Diabetes mellitus Typ 2, als Komparator akzeptiert.</p> <p>d. Die Indikationsstellung für eine Insulintherapie sollte sorgfältig geprüft werden. Eine Insulintherapie wird gemäß Leitlinie bei Nicht-Erreichen des individuellen Therapieziels trotz Intensivierung mit anderen Antidiabetika empfohlen, sowie bei metabolischen Entgleisungen, bei Gabe von diabetogenen Medikamenten (z. B. Glukokortikoide), bei stark eingeschränkter Nierenfunktion. Bei Patientinnen und Patienten, die Insulin erhalten, sollte regelmäßig geprüft werden, ob die Indikation für eine Insulintherapie noch besteht bzw. ob ggf. eine De-Eskalation der Insulintherapie möglich und angezeigt ist.</p> <p>Für Insulin-Analoga bestehen nach derzeitigem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse weder Vor- noch Nachteile gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich harter Endpunkte zu Insulin-Analoga vor. Bei der Nutzenbewertung wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulin-Analoga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulin-Analoga auf Humaninsulin gegeben ist. Der Zulassungsstatus der Insulinanaloga ist zu berücksichtigen. Studienergebnisse sind auf mögliche Effektmodifikationen durch die Art der eingesetzten Insuline zu untersuchen, sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt wurden.</p> <p>Bei Insulin glargin handelt es sich um ein Insulinanalogon, das zwar nicht explizit als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, aber es wird dennoch unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage als geeigneter Komparator akzeptiert.</p> <p>CT: konventionelle Therapie; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie; KHK: koronare Herzkrankheit; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.