

# Tirzepatid (Diabetes mellitus Typ 2)

Addendum zum Projekt A23-112  
(Dossierbewertung)

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

**ADDENDUM**

Projekt: A24-32

Version: 1.0

Stand: 15.04.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1769

DOI: 10.60584/A24-32

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Tirzepatid (Diabetes mellitus Typ 2) – Addendum zum Projekt A23-112

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

26.03.2024

## **Interne Projektnummer**

A24-32

## **DOI-URL**

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-32>

## **Anschrift des Herausgebers**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tirzepatid (Diabetes mellitus Typ 2); Addendum zum Projekt A23-112 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-32>.

### **Schlagwörter**

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

### **Keywords**

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

### **An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Lukas Gockel
- Barbara Spix
- Katharina Hirsch
- Kirsten Janke
- Prateek Mishra
- Sabine Ostlender
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>viii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>ix</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Vom pU nachgereichte Auswertungen zu den Studien SURPASS-4 und SURPASS-6 .....</b>	<b>3</b>
2.1.1 Nüchternblutzucker-Kategorien und Häufigkeit von schweren bzw. nicht-schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien. ....	3
2.1.1.1 Studie SURPASS-4 .....	3
2.1.1.2 Studie SURPASS-6 .....	4
2.1.2 Auswertung der HbA1c-Korridore im Zeitverlauf .....	6
2.1.3 Zusammenfassungen der Insulin-Dosisbewertungen .....	7
<b>2.2 Studie SURPASS-4 (Population c2 bzw. Fragestellung 6 der Dossierbewertung) .....</b>	<b>8</b>
2.2.1 Studiencharakteristika.....	8
2.2.2 Ergebnisse der Studie SURPASS-4 .....	15
2.2.2.1 Dargestellte Endpunkte .....	15
2.2.2.2 Verzerrungspotenzial.....	19
2.2.2.3 Ergebnisse .....	19
2.2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikationen.....	25
2.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse .....	26
<b>2.3 Studie SURPASS-6 (Population d1 bzw. Fragestellung 7 der Dossierbewertung)...</b>	<b>26</b>
2.3.1 Studiencharakteristika.....	26
2.3.2 Ergebnisse der Studie SURPASS-6 .....	30
2.3.2.1 Dargestellte Endpunkte .....	30
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial.....	32
2.3.2.3 Ergebnisse .....	33
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikationen.....	41
2.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse .....	41
<b>2.4 Zusammenfassung.....</b>	<b>42</b>

<b>3</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>43</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Kaplan-Meier-Kurven .....</b>	<b>44</b>
<b>A.1</b>	<b>Studie SURPASS-4 .....</b>	<b>44</b>
<b>Anhang B</b>	<b>Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....</b>	<b>45</b>
<b>B.1</b>	<b>Studie SURPASS-4 .....</b>	<b>46</b>
<b>B.2</b>	<b>Studie SURPASS-6 .....</b>	<b>49</b>

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor.....	9
Tabelle 2: Angaben zu kardiovaskulären Erkrankungen oder Risikofaktoren bei Studieneinschluss – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor .....	11
Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor .....	13
Tabelle 4: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor.....	17
Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor .....	20
Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor .....	22
Tabelle 7: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte: HbA1c, Körpergewicht, BMI, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor.....	23
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin .....	28
Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin.....	31
Tabelle 10: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin .....	34
Tabelle 11: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid, gepoolt + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin.....	37
Tabelle 12: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte: HbA1C, Körpergewicht, BMI, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin .....	38
Tabelle 13: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor .....	46
Tabelle 14: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor .....	47
Tabelle 15: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor.....	48

Tabelle 16: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin .....	49
Tabelle 17: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin .....	51
Tabelle 18: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin .....	52



## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Myokardinfarkt – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor, Studie SURPASS-4 .....	44

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BMI	Body-Mass-Index
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	Glukagon-like Peptide 1
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event
MCS	psychischer Summenscore (Mental Component Summary)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
PCS	körperlicher Summenscore (Physical Component Summary)
PG	Plasmaglukose
PT	bevorzugter Begriff (Preferred Term)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SF-36v2	Short Form-36 Health Survey Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT2	Sodium dependent Glucose Transporter-2 (Natrium/Glukose-Cotransporter-2)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 26.03.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-112 (Tirzepatid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der Studie SURPASS-4 für die Population der insulinnaiven 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 (vom pharmazeutischen Unternehmer [pU] im Dossier als Fragestellung c2 bezeichnet, entspricht Fragestellung 6 der Dossierbewertung), sowie die Bewertung der Studie SURPASS-6 für die Population der insulin erfahrenen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (vom pU im Dossier als Fragestellung d1 bezeichnet, entspricht Fragestellung 7 der Dossierbewertung). Die Bewertung erfolgt jeweils unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [2] sowie der durch den pU im Stellungnahmeverfahren [3] nachgereichten Auswertungen (Nüchternblutzucker-Kategorien und Häufigkeit von schweren bzw. nicht-schweren symptomatischen bestätigten Hypoglykämien; Auswertung der HbA1c-Korridore im Zeitverlauf; Zusammenfassungen der Insulin-Dosisbewertungen) zu den Studien.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

Wie in der Dossierbewertung [4] ausführlich begründet, wurden die Auswertungen für die vom pU vorgelegten Teilpopulationen c2 der Studie SURPASS-4 (siehe Fragestellung 6 der Dossierbewertung) bzw. d1 der Studie SURPASS-6 (siehe Fragestellung 7 der Dossierbewertung) nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Dies liegt maßgeblich darin begründet, dass keine patientenindividuellen Zielwerte für den Anteil des glykierten Hämoglobins (HbA1c-Wert) vereinbart wurden. Gemäß Nationaler VersorgungsLeitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes [5] wird die Vereinbarung patientenindividueller Zielbereiche für den HbA1c-Wert unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren wie Alter, körperlichem Zustand, Komorbiditäten, Diabetesdauer, Therapieadhärenz, Therapiestufe und Risiko von Hypoglykämien und anderen unerwünschten Wirkungen, jedoch explizit empfohlen. Für die Studie SURPASS-4 waren darüber hinaus unterschiedliche Therapieziele zwischen den Behandlungsgruppen vorgegeben mit einer strikten Titration auf einen Nüchternblutzucker-Wert von < 100 mg/dl ausschließlich im Vergleichsarm. Dies führt zu einem unfairen und nicht interpretierbaren Vergleich innerhalb der Studie z. B. hinsichtlich der Häufigkeit der während der Studie aufgetretenen Hypoglykämien. Auch in der Studie SURPASS-6 mussten die Patientinnen und Patienten ihre Nüchternblutzucker-Werte durch Anpassungen der Insulindosis auf einen festen Zielbereich zwischen 100 bis 125 mg/dl titrieren, allerdings in beiden Studienarmen gleichermaßen.

Mit seiner Stellungnahme hat der pU für die Studien SURPASS-4 und SURPASS-6 jeweils unterschiedliche Auswertungen nachgereicht, aus denen gemäß Angaben des pU zu entnehmen ist, dass Hypoglykämien unabhängig vom Nüchternblutzucker-Wert bzw. dem jeweiligen Titrationsziel der Studien aufgetreten sind und dass Möglichkeiten der Therapieindividualisierung in den Studien bestanden. Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind für die Beurteilung eines Zusammenhangs zwischen Nüchternblutzucker-Wert und dem Auftreten von Hypoglykämien jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Zudem lassen die Daten keine Rückschlüsse darauf zu, ob eine leitlinienkonforme Therapie anhand patientenindividuell festgelegter Zielwerte erfolgte. Die in der Dossierbewertung aufgeführten Kritikpunkte und damit die Einschätzung, dass die Studien SURPASS-4 und SURPASS-6 nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind, bleibt daher bestehen. Dies wird im nachfolgenden Abschnitt 2.1 näher erläutert.

In Abschnitt 2.2 werden auftragsgemäß die Ergebnisse der Studie SURPASS-4 für die Population der insulinnaiven 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, dargestellt; in Abschnitt 2.3 die Ergebnisse der Studie SURPASS-6 für die Population der insulin erfahrenen Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne

manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.

## **2.1 Vom pU nachgereichte Auswertungen zu den Studien SURPASS-4 und SURPASS-6**

### **2.1.1 Nüchternblutzucker-Kategorien und Häufigkeit von schweren bzw. nicht-schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien.**

Der pU legt mit seiner Stellungnahme zur Dossierbewertung A23-112 für die Studien SURPASS-4 und SURPASS-6 jeweils Auswertungen zum Auftreten von Hypoglykämien zu den einzelnen Visiten in Abhängigkeit der Nüchternblutzucker-Kategorien  $< 100$  mg/dl,  $\geq 100$  bis  $\leq 125$  mg/dl und  $> 125$  mg/dl vor. Für die Studie SURPASS-6 liegen dabei nur Angaben für die Gesamtpopulation der Studie vor.

#### **2.1.1.1 Studie SURPASS-4**

Aus den nachgereichten Auswertungen zur Studie SURPASS-4 geht hervor, dass das strikte Titrationsziel  $< 100$  mg/dl im Vergleichsarm der Studie bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten, für die Angaben zum Nüchternblutzucker-Wert zu den jeweiligen Zeitpunkten vorliegen, im Verlauf der Studie umgesetzt wurde. Im Interventionsarm wies dagegen ein deutlich niedrigerer Anteil der Patientinnen und Patienten einen Nüchternblutzucker-Wert  $< 100$  mg/dl auf (Interventions- vs. Vergleichsarm zu Studienbeginn: 1 % vs. 9 %; zu Woche 16: 12 % vs. 40 %; zu Woche 52: 27 % vs. 42 %). Dabei ist jedoch zu beachten, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, für die entsprechende Angaben vorliegen, über den Studienverlauf variiert. So liegen zu Woche 24 beispielsweise nur jeweils für etwa 90 Patientinnen und Patienten in den Studienarmen Angaben vor. Zudem sind nicht alle Ereignisse, die in der Studie aufgetreten sind, für den Endpunkt nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose [PG]  $< 54$  mg/dl) abgebildet.

Schwere Hypoglykämien traten in der mit Metformin + Natrium/Glukose-Cotransporter-2(SGLT2)-Inhibitor vorbehandelten Teilpopulation der Studie SURPASS-4 nicht auf. Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG  $< 54$  mg/dl) traten in der vorliegenden Teilpopulation bei Patientinnen und Patienten, für die Angaben zum Nüchternblutzucker-Wert vorliegen, deutlich häufiger im Vergleichsarm auf (1 vs. 10 Ereignisse). Insgesamt wurden in der Studie jedoch 2 vs. 16 Patientinnen und Patienten mit Ereignis erfasst, und es bleibt unklar, welcher Nüchternblutzucker-Kategorie die in den Auswertungen nicht enthaltenen Ereignisse zuzuordnen sind. Darüber hinaus bleibt unklar, ob auch rekurrente Ereignisse von den Auswertungen umfasst sind, d. h. es bleibt unklar, ob Patientinnen und Patienten mit mehreren Ereignissen in die Auswertung eingehen.

Von den Hypoglykämien, die bei Patientinnen und Patienten aufgetreten sind, für die Angaben zur Nüchternblutzucker-Kategorie vorliegen (1 vs. 10 Ereignisse), entfielen 6 der 10 Ereignisse (60 %) im Vergleichsarm auf Patientinnen und Patienten, die bei der letzten Visite der

Nüchternblutzucker-Kategorie < 100 mg/dl angehörten. Des Weiteren wurde 1 Ereignis (10 %) in der Nüchternblutzucker-Kategorie  $\geq 100$  bis  $\leq 125$  mg/dl bzw. 3 Ereignisse (30 %) in der Nüchternblutzucker-Kategorie > 125 mg/dl erfasst. Dabei pendelt sich der Anteil der Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Kategorie insgesamt im Studienverlauf auf etwa um 40 % in der niedrigsten Kategorie ein, und jeweils auf etwa um 30 % in den höheren Kategorien (bezogen auf den Vergleichsarm).

Der pU argumentiert, dass die Ergebnisse keinen offensichtlichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten nicht schwerer Hypoglykämien und der Nüchternblutzucker-Kategorie erkennen ließen und diese somit auch nicht vom Titrationsziel < 100 mg/dl beeinflusst seien. Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind für die Beurteilung eines Zusammenhangs zwischen Nüchternblutzucker-Wert und dem Auftreten von Hypoglykämien jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Dies ist darin begründet, dass sich die Angaben auf den bei der letzten Visite erhobenen Wert beziehen, nicht auf eine Messung unmittelbar vor dem Ereignis. Somit ist unklar, welcher Nüchternblutzucker-Kategorie die Patientinnen und Patienten unmittelbar vor dem Ereignis zuzuordnen waren. Darüber hinaus lässt sich den Angaben nicht entnehmen, ob bzw. welche Anpassungen der Insulindosis im Vorfeld und im Anschluss an die jeweilige Visite vorgenommen wurden, um das Titrationsziel zu erreichen. Zudem liegen Nüchternblutzucker-Werte im Studienverlauf nicht für alle Patientinnen und Patienten vor. Dennoch ist den Auswertungen zu entnehmen, dass im Vergleichsarm der überwiegende Anteil an nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl) (60 % der Ereignisse) bei Patientinnen und Patienten auftrat, welche bei ihrer letzten Visite der Nüchternblutzucker-Kategorie < 100 mg/dl zugeordnet wurden. Auch wenn sich die Werte auf die letzte Visite vor Auftreten des Ereignisses beziehen und nicht auf die letzte vorangegangene Messung unmittelbar vor Auftreten der Hypoglykämie, deutet die Häufung von Ereignissen in der Nüchternblutzucker-Kategorie < 100 mg/dl ausschließlich im Vergleichsarm der Studie darauf hin, dass das strikte Titrationsziel in diesem Arm das Auftreten von Hypoglykämien insgesamt gefördert haben könnte. Für nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG  $\leq 70$  mg/dl) wurden vom pU keine entsprechenden Auswertungen vorgelegt, sodass nicht abschätzbar ist, inwiefern hier eine ähnliche Datenkonstellation vorliegt. Insbesondere die Ergebnisse zu Hypoglykämien aus der Studie SURPASS-4 sind aufgrund der unterschiedlichen Titrationsziele in den Studienarmen damit insgesamt weiterhin nicht interpretierbar.

#### **2.1.1.2 Studie SURPASS-6**

Aus dem Vergleich der Anteile der Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Nüchternblutzucker-Kategorien zwischen den beiden Studien wird deutlich, dass ohne die Vorgabe eines strikten Titrationsziels von < 100 mg/dl im Vergleichsarm der Studie SURPASS-6 der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Kategorie < 100 mg/dl im Studienverlauf im Vergleich zur Studie SURPASS-4 geringer ist. In der SURPASS-6 fielen zu Woche 24

beispielsweise 20 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, für die entsprechende Angaben vorliegen, in diese Kategorie, während dies auf 39 % im Interventionsarm zutrifft. In der SURPASS-4 fielen zu Woche 24 hingegen 42 % im Vergleichsarm und 23 % im Interventionsarm in die Kategorie < 100 mg/dl.

Insgesamt sind im Verlauf der Studie SURPASS-6 im Interventionsarm unter der Behandlung mit Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin deutlich weniger schwere Hypoglykämien aufgetreten als unter der Behandlung mit Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin (4 vs. 27 Ereignisse). Insgesamt wurden in der Studie für den Endpunkt schwere Hypoglykämien 2 vs. 25 Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis erfasst. Auf Basis des Abgleichs der Angaben ist davon auszugehen, dass rekurrente Ereignisse erfasst wurden. Da jedoch nicht für alle Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation Angaben zu den Nüchternblutzucker-Kategorien vorliegen, bleibt unklar, ob die nachgereichten Auswertungen alle Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis umfassen.

Von den Hypoglykämien, die bei Patientinnen und Patienten aufgetreten sind, für die Angaben zur Nüchternblutzucker-Kategorie vorliegen (4 vs. 27 Ereignisse), entfielen 5 der 27 Ereignisse (18,5 %) auf Patientinnen und Patienten, die bei der letzten Visite einen Nüchternblutzucker-Wert von < 100 mg/dl aufwiesen. 7 Ereignisse (25,9 %) traten bei Patientinnen und Patienten auf, die bei der letzten Visite einen Nüchternblutzucker-Wert von 100 bis 125 mg/dl aufwiesen. In der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit einem Nüchternblutzucker-Wert von > 125 mg/dl traten 15 Ereignisse (55,6 %) auf. Für die nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien ( $PG < 54$  mg/dl) zeigt sich eine ähnliche Verteilung der Ereignisse über die Kategorien wie für die schweren Hypoglykämien, wobei insgesamt für die einzelnen Kategorien jeweils deutlich mehr Ereignisse aufgetreten sind. Sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm verteilen sich die Ereignisse dabei über alle Nüchternblutzucker-Kategorien (< 100 mg/dl: 29,3 % bzw. 26,0 %; 100 bis 125 mg/dl: 28,3 % bzw. 23,8 %; > 125 mg/dl: 42,4 % bzw. 50,1 % im Interventions- bzw. Vergleichsarm). Dabei entfällt über den Großteil des Studienverlaufs etwa 1-Drittel der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm auf jede Kategorie und im Vergleichsarm etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten auf die höchste Kategorie und jeweils etwa 1-Viertel auf die niedrigeren Kategorien. Eine Häufung von Ereignissen in der Kategorie < 100 mg/dl, die ausschließlich den Vergleichsarm betrifft, zeigt sich im Gegensatz zur Studie SURPASS-4 nicht. Zur Häufigkeit von nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien ( $PG \leq 70$  mg/dl) zu den einzelnen Visiten in Abhängigkeit der Nüchternblutzucker-Kategorien legt der pU auch für die Studie SURPASS-6 keine Auswertungen vor.

Der pU argumentiert, dass auf Basis der nachgereichten Daten Hypoglykämien unabhängig vom Nüchternblutzucker-Wert bzw. dem Titrationsziel von 100 bis 125 mg/dl aufgetreten

seien. Wie bereits für die Studie SURPASS-4 beschrieben sind die Daten für die Beurteilung eines Zusammenhangs zwischen dem Nüchternblutzucker-Wert und dem Ereignis jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Dies ist wie in Abschnitt 2.1.1.1 beschrieben insbesondere darin begründet, dass sich die Angaben auf den bei der letzten Visite erhobenen Wert beziehen nicht auf eine Messung unmittelbar vor dem Ereignis.

### **2.1.2 Auswertung der HbA1c-Korridore im Zeitverlauf**

Mit seiner Stellungnahme zur Nutzenbewertung A23-112 legt der pU für die Studien SURPASS-4 und SURPASS-6 jeweils Auswertungen zum zeitlichen Verlauf der HbA1c-Korridore vor. Dabei betrachtet er je Visite die Anzahl an Patientinnen und Patienten in den Korridoren < 6,5 %, ≥ 6,5 % bis < 7,5 %, ≥ 7,5 % bis ≤ 8,5 % und > 8,5 %.

In der Studie SURPASS-4 wiesen zu Baseline im Interventionsarm 47,7 % und im Vergleichsarm 36,1 % der Patientinnen und Patienten einen HbA1c-Wert > 8,5 % auf. Diese liegen oberhalb des in der NVL Typ-2-Diabetes [5] beschriebenen Zielkorridors für einen patientenindividuell festgelegten HbA1c-Zielwert. Mit der Initiierung der Intervention bzw. Vergleichstherapie lässt sich im Studienverlauf einer Verschiebung des HbA1c hin zu geringeren Werten beobachten. Zu Woche 52 hat sich der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem HbA1c-Wert von > 8,5 % auf 1,0 % bzw. 6,5 % reduziert. HbA1c-Werte unterhalb des in der NVL beschriebenen Zielkorridors von 6,5 % bis 8,5 % wiesen zu Studienbeginn nur einzelne Patientinnen und Patienten auf, zu Woche 52 hingegen 61,4 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 36,4 % im Vergleichsarm.

Im Verlauf der Studie SURPASS-6 zeigt sich eine ähnliche Entwicklung der Verteilung auf unterschiedliche HbA1c-Korridore. Der überwiegende Anteil an Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (58,9 %) befand sich zu Studienbeginn in der HbA1c-Kategorie > 8,5 %. Zu Woche 52 befand sich der überwiegende Anteil an Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (56,2 %) in der niedrigsten HbA1c-Kategorie < 6,5 % und nur noch ein Anteil von 7,4 % befand sich in der höchsten HbA1c-Kategorie > 8,5 %. Auch im Vergleichsarm verringerte sich im Studienverlauf der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem HbA1c-Wert > 8,5 %: zu Studienbeginn betrug der Anteil 58,9 %, zu Woche 52 betrug der Anteil noch 22,7 %. Währenddessen war der Anteil an Patientinnen und Patienten in der niedrigsten HbA1c-Kategorie < 6,5 % von 0,3 % zu Studienbeginn auf 18,2 % zu Woche 52 angestiegen.

Der pU argumentiert, dass die Verteilung der Patientinnen und Patienten auf unterschiedliche HbA1c-Korridore die Möglichkeiten der Therapieindividualisierung in den Studien verdeutliche. Dass sich die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf grundsätzlich in unterschiedlichen HbA1c-Kategorien befinden, lässt jedoch keine Rückschlüsse darauf zu, dass vorab vereinbarte patientenindividuelle HbA1c-Zielwerte gemäß NVL [5] angestrebt werden. Die HbA1c-Kategorie, in der sich die Patientinnen und Patienten während des Studienverlaufs



bzw. zu Woche 52 befinden, stellt nicht zwangsläufig auch die für sie individuell am besten geeignete Zielkategorie dar. Zudem kann sich der patientenindividuelle Zielwert im Verlauf der Studie auch verändern.

Die Verteilung der HbA1c-Werte im Verlauf der Studie lässt somit entgegen der Argumentation des pU daher insgesamt keine Rückschlüsse darauf zu, ob eine leitlinienkonforme Therapie anhand patientenindividuell festgelegter Zielwerte erfolgte.

### **2.1.3 Zusammenfassungen der Insulin-Dosisbewertungen**

Der pU legt mit seiner Stellungnahme zur Nutzenbewertung A23-112 Zusammenfassungen der Insulin-Dosisbewertung für den Vergleichsarm der mit Metformin + SGLT2-Inhibitor vorbehandelten Teilpopulation der Studie SURPASS-4 sowie für die beiden Behandlungsarme der vorgelegten Teilpopulation der Studie SURPASS-6 vor.

Wie in der Nutzenbewertung A23-112 beschrieben erfolgte im Vergleichsarm der Studie SURPASS-4 eine 1-wöchentliche Anpassung der Insulin glargin Dosis anhand von Messungen des Nüchternblutzuckers und des entsprechenden Zielwertes von < 100 mg/dl. Entsprechende Dosisanpassungen wurden in der vorliegenden Teilpopulation weitestgehend durchgeführt. Bei der Umsetzung wichen jedoch 57 % der Patientinnen und Patienten aus eigener Entscheidung vom Titrationsschema für Insulin glargin ab. Der Hauptgrund war hier mit 46 % maßgeblich die Angst vor Hypoglykämien. Des Weiteren wurde bei 46 % der Patientinnen und Patienten nach Entscheidung der Prüffärztin oder des Prüfarztes vom Titrationsschema für Insulin glargin abgewichen. Der häufigste Grund für die Entscheidung der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes war dabei ebenfalls das Risiko einer Hypoglykämie mit 38,5 %.

Für die Studie SURPASS-6 zeigt sich eine ähnliche Konstellation bezüglich der Insulin-Dosisabweichungen im Vergleichsarm, wobei insgesamt etwa 70 % der Patientinnen und Patienten aus eigener Entscheidung und etwa 22 % nach Entscheidung der Prüffärztin / des Prüfarztes vom Insulin lispro Titrationsschema abwichen. Der häufigste Grund für die Dosisabweichungen waren ebenfalls die Angst vor einer Hypoglykämie (43,8 %; Entscheidung der Patientinnen und Patienten) bzw. das Risiko einer Hypoglykämie (16,8 %; Entscheidung der Prüffärztin / des Prüfarztes).

Gemäß pU zeigt dies die Möglichkeit einer patientenindividuellen Therapieanpassung im Verlauf der Studien trotz der Titrationsziele für die Studie SURPASS-6 und den Vergleichsarm der Studie SURPASS-4. Dosisanpassungen waren zwar grundsätzlich möglich und ein gewisser Anteil wich jeweils aufgrund einer patientenindividuellen Entscheidung von dem vorgegebenen Insulin-Titrationsschema ab, jedoch stellt dies keine Individualisierung der Therapie im Sinne einer leitliniengerechten Therapie unter Berücksichtigung patientenindividuelle festgelegter Zielwerte dar. Damit bleibt der Kritikpunkt bestehen, dass der HbA1c-Zielwert als übergeordnetes Therapieziel zu Studienbeginn und im weiteren

Verlauf nicht patientenindividuell und unter Berücksichtigung weiterer Faktoren wie Alter, körperlichem Zustand, Komorbiditäten, Diabetesdauer, etc. festgelegt wurde.

## **2.2 Studie SURPASS-4 (Population c2 bzw. Fragestellung 6 der Dossierbewertung)**

### **2.2.1 Studiencharakteristika**

Eine ausführliche Charakterisierung der Studie SURPASS-4 findet sich in der Dossierbewertung A23-112 [4] und dem zugehörigen Anhang B. Wie in der Nutzenbewertung A23-112 beschrieben erhielten die Patientinnen und Patienten im Anschluss an eine Dosisescalationsphase entsprechend ihrer Randomisierung 5 mg, 10 mg oder 15 mg Tirzepatid. Dabei gab es während der Eskalation (Woche 0 bis 24) einmalig die Möglichkeit bei Auftreten von gastrointestinalen Symptomen nach Entscheidung der Prüffärztin oder des Prüfarztes auf die nächstniedrigere Erhaltungsdosis (5 mg oder 10 mg) zu verringern. Weitere patientenindividuelle Dosisanpassungen waren nicht erlaubt. Gemäß Fachinformation [6] ist jedoch eine bedarfsgerechte Erhöhung bzw. Anpassung der Dosis von Tirzepatid vorgesehen, wobei 5 mg, 10 mg und 15 mg jeweils empfohlene Erhaltungsdosen darstellen. Analog zum Dossier werden im vorliegenden Addendum die Ergebnisse der 3 Tirzepatid-Dosisarme gepoolt gegenüber dem Vergleichsarm dargestellt.

Die vom pU vorgelegte Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit Metformin + SGLT2-Inhibitor (Empagliflozin oder Dapagliflozin) vorbehandelt waren. Detaillierte Angaben zu antidiabetischen Vortherapien der Teilpopulation liegen nicht vor. Wie in der Dossierbewertung A23-112 beschrieben ist unklar, ob für diese Patientinnen und Patienten bereits alle medikamentösen Maßnahmen außer Insulin (z. B. durch Hinzunahme eines Glukagon-like Peptide 1[GLP-1]-Rezeptoragonist wie Liraglutid) ausgeschöpft waren und daher ggf. noch keine Indikation zur Insulintherapie bestand. Aus Angaben zu Vortherapien zur gesamten Studienpopulation (N = 2002) geht hervor, dass < 2 % der Patientinnen und Patienten vor dem Studieneinschluss Liraglutid erhalten hatten. Gegebenenfalls wäre für die Patientinnen und Patienten daher noch eine Intensivierung der Therapie mittels 3-fach-Kombination aus Metformin + SGLT2-Inhibitor (Empagliflozin bzw. Dapagliflozin) + GLP-1-Rezeptoragonist (z. B. Liraglutid) vor Beginn der Insulingabe möglich gewesen.

### **Charakterisierung der Population der SURPASS-4 (Teilpopulation mit Vorbehandlung mit Metformin + SGLT2-Inhibitor)**

Tabelle 1 zeigt die Charakteristika der vom pU für die Fragestellung 6 vorgelegten Teilpopulation der Studie SURPASS-4. Tabelle 2 zeigt die Charakterisierung der kardiovaskulären Erkrankungen oder Risikofaktoren der vom pU vorgelegten Teilpopulation.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Tirzepatid, gepoolt + Metformin + SGLT2- Inhibitor N <sup>a</sup> = 107	Insulin glargin + Metformin + SGLT2- Inhibitor N <sup>a</sup> = 122
<b>SURPASS-4</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (9)	63 (9)
Geschlecht [w / m], %	35 / 65	26 / 74
Körpergewicht [kg], MW (SD)	92,9 (18,4)	90,6 (18,1)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], MW (SD)	32,9 (5,8)	32,3 (5,3)
Abstammung, n (%)		
weiß	91 (85)	106 (88)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	4 (4)	6 (5)
asiatisch	8 (8)	6 (5)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (< 1)	1 (< 1)
mehrere Abstammungen	2 (2)	2 (2)
Ureinwohner Hawaiis / pazifische Inselbewohner	1 (< 1)	0 (0)
fehlend	0 (0)	1 (< 1) <sup>b</sup>
geographische Region, n (%)		
OECD-Land	46 (43)	45 (37)
nicht-OECD-Land	61 (57)	77 (63)
Dauer der Diabetes-Erkrankung [Jahre], MW (SD)	10,8 (7,4)	11,8 (7,9)
systolischer Blutdruck [mmHg], MW (SD)	130,3 (18,1)	132,8 (14,7)
diastolischer Blutdruck [mmHg], MW (SD)	78,1 (9,4)	77,7 (9,0)
Nüchternserumglukose [mg/dl], Median [Min; Max]	159,4 [99; 347]	146,5 [41; 265]
HbA1c [%], MW (SD)	8,5 (0,8)	8,3 (0,8)
HbA1c [%], n (%)		
≤ 8,5	56 (52)	78 (64)
> 8,5	51 (48)	44 (36)
UACR [mg/g], Median [Min; Max]	21,1 [1; 3090,4]	12,4 [1; 2424,9]
UACR Kategorie, n (%)		
Makroalbuminurie (> 300 mg/g)	6 (5,9)	7 (5,9)
Mikroalbuminurie (≥ 30 bis ≤ 300 mg/g)	31 (30,4)	35 (29,4)
Normal (< 30 mg/g)	65 (63,7)	77 (64,7)
eGFR [CKD-EPI; ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ], MW (SD)	85,1 (20,8)	83,0 (18,0)
eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ], n (%)		
< 60	14 (13)	14 (12)
≥ 60	93 (87)	108 (89)

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor (mehreseitige Tabelle)

<b>Studie Charakteristikum Kategorie</b>	<b>Tirzepatid, gepoolt + Metformin + SGLT2- Inhibitor N<sup>a</sup> = 107</b>	<b>Insulin glargin + Metformin + SGLT2- Inhibitor N<sup>a</sup> = 122</b>
≥ 1 antihypertensive Therapie zu Studienbeginn, n (%)	99 (93)	113 (93)
≥ 1 lipidsenkende Therapie zu Studienbeginn, n (%)	94 (88)	106 (87)
Therapieabbruch, n (%) <sup>c</sup>	13 (12,1) <sup>b</sup>	20 (16,4) <sup>b</sup>
Studienabbruch, n (%) <sup>d</sup>	8 (7,5) <sup>b</sup>	16 (13,1) <sup>b</sup>
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten.  b. eigene Berechnung  c. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: Rückzug der Einwilligungserklärung (1 Patientin oder Patient vs. 10 Patientinnen oder Patienten), unerwünschte Ereignisse (4 Patientinnen oder Patienten vs. 3 Patientinnen oder Patienten).  d. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: Rückzug der Einwilligungserklärung (1 Patientin oder Patient vs. 8 Patientinnen oder Patienten), Tod (3 Patientinnen oder Patienten vs. 4 Patientinnen oder Patienten).</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; mmHg: Millimeter-Quecksilbersäule; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; OECD: Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SGLT2: Natrium/Glukose-Cotransporter 2; UACR: Albumin-Kreatinin-Quotient; w: weiblich</p>		

Tabelle 2: Angaben zu kardiovaskulären Erkrankungen oder Risikofaktoren bei Studieneinschluss – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor

Studie Charakteristikum	Tirzepatid, gepoolt + Metformin + SGLT2- Inhibitor N <sup>a</sup> = 107	Insulin glargin + Metformin + SGLT2- Inhibitor N <sup>a</sup> = 122
<b>SURPASS-4</b>		
Bluthochdruck, n (%)	94 (88)	105 (86)
Dyslipidämie, n (%)	92 (86)	102 (84)
periphere arterielle Verschlusskrankung, n (%)	29 (27)	23 (19)
Vorhofflimmern, n (%)	8 (8)	8 (7)
Retinopathie, n (%)	12 (11)	16 (13)
Herzinfarkt in der Anamnese, n (%)	37 (35)	60 (49)
Zustand nach Koronarrevaskularisation, n (%)	38 (36)	55 (45)
Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris in der Anamnese, n (%)	9 (8)	11 (9)
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz in der Anamnese, n (%)	9 (8)	7 (6)
Schlaganfall in der Anamnese, n (%)	14 (13)	13 (11)
Zustand nach arterieller Revaskularisation der unteren Extremitäten, n (%)	5 (5)	3 (3)
Zustand nach Karotis-Revaskularisation, n (%)	1 (< 1)	0 (0)
TIA in der Anamnese, n (%)	7 (7)	10 (8)
diabetische Dyslipidämie oder andere therapiebedürftige Lipidstoffwechselerkrankungen, n (%)	76 (71)	91 (75)
bekannte Erkrankung der Koronararterien, n (%)	48 (45)	64 (53)
Verwandte ersten Grades mit bekannter Erkrankung der Koronararterien, n (%)	12 (11)	10 (8)
Verwandte ersten Grades mit bekannter zerebrovaskulärer Erkrankung, n (%)	4 (4)	8 (7)
Vorbestehen von kardiovaskulären Erkrankungen <sup>b</sup> , n (%)	94 (88)	110 (90)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten  b. definiert durch Vorliegen mindestens eines der folgenden Merkmale in der Anamnese: Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation; Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder Herzinsuffizienz, Schlaganfall oder TIA, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Zustand nach arterieller Revaskularisation der unteren Extremitäten, Karotis-Revaskularisation oder bekannte Erkrankung der Koronararterien  n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit dem Merkmal; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT2: Natrium/Glukose-Cotransporter 2; TIA: Transitorische ischämische Attacke</p>		

Die Patientencharakteristika der vom pU für die Fragestellung 6 vorgelegten Teilpopulation der Studie SURPASS-4 sind zwischen dem Interventions- und dem Vergleichsarm weitgehend

ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren mehrheitlich weißer Abstammung (85 % bzw. 88 %) und kamen mit etwa 60 % zu einem überwiegenden Teil aus einem nicht-Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung(OECD)-Land. Das mittlere Alter lag im Interventionsarm bei 61 Jahren und im Vergleichsarm bei 63 Jahren. Mit 35 % waren im Interventionsarm mehr Frauen eingeschlossen als im Vergleichsarm, in dem der Anteil an Frauen bei 26 % lag. Die mittlere Dauer der Erkrankung an Diabetes mellitus Typ 2 war mit 10,8 bis 11,8 Jahren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Der Median der Nüchternserumglukose war im Interventionsarm zu Studienbeginn mit 159,4 mg/dl gegenüber dem Vergleichsarm erhöht (146,5 mg/dl). Der mittlere HbA1c-Wert war mit 8,5 % bzw. 8,3 % zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar, jedoch umfasste der Interventionsarm mit 52 % weniger Patientinnen und Patienten mit einem HbA1c-Wert  $\leq$  8,5 % als der Vergleichsarm mit 64 %. Eine kardiovaskuläre Erkrankung lag nach Angaben des pU zu Studienbeginn bei ca. 89 % der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation vor.

In der vom pU vorgelegten Teilpopulation der offenen Studie SURPASS-4 brachen im Vergleichsarm mehr Patientinnen oder Patienten die Therapie bzw. Studie ab als im Interventionsarm. Dabei ist jeweils die Hälfte der Therapie- bzw. Studienabbrüche im Vergleichsarm auf den Rückzug der Einwilligungserklärung der Patientinnen und Patienten zurückzuführen. In der vorliegenden Datensituation, in der insgesamt ein geringer Anteil an Patientinnen und Patienten die Therapie- bzw. Studie abgebrochen hat, bleibt dies für die Bewertung des Verzerrungspotenzials ohne Konsequenz.

### **Angaben zum Studienverlauf**

Tabelle 3 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer sowie die mittlere / mediane Beobachtungsdauer der vom pU vorgelegten, mit Metformin + SGLT2-Inhibitor vorbehandelten Teilpopulation der Studie SURPASS-4.

Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor (mehrseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie Endpunkt	Tirzepatid, gepoolt + Metformin + SGLT2- Inhibitor N = 107	Insulin glargin + Metformin + SGLT2- Inhibitor N = 122
<b>SURPASS-4</b>		
Behandlungsdauer [Wochen]		
bis zur Visite Woche 52		
Median [Q1; Q3]	52,1 [51,7; 52,3]	52,1 [51,3; 52,4]
Mittelwert (SD)	49,7 (9,5)	48,2 (12,2)
insgesamt		
Median [Q1; Q3]	78,9 [68,0; 88,9]	75,1 [67,0; 85,4]
Mittelwert (SD)	75,6 (19,9)	70,4 (22,3)
Beobachtungsdauer [Tage] <sup>a</sup>		
Gesamtmortalität <sup>b</sup>		
Median [Q1; Q3]	581 [512; 646]	567 [506; 637]
Mittelwert (SD)	580,2 (109,6)	551,6 (143,4)
Morbidity		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Median [Q1; Q3]	365 [364; 369]	365 [360; 370]
Mittelwert (SD)	364,2 (43,4)	350,9 (70,4)
Nierenerkrankung im Endstadium		
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
diabetische Retinopathien <sup>c</sup>		
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Myokardinfarkt		
Median [Q1; Q3]	576 [505; 645]	566 [502; 637]
Mittelwert (SD)	566,7 (133,1)	539,5 (163,2)
Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris		
Median [Q1; Q3]	581 [512; 646]	567 [506; 637]
Mittelwert (SD)	580,2 (109,6)	547,7 (148,2)
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz		
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
zerebrovaskuläre Ereignisse <sup>d</sup>		
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.

Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor (mehrseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie Endpunkt	Tirzepatid, gepoolt + Metformin + SGLT2- Inhibitor N = 107	Insulin glargin + Metformin + SGLT2- Inhibitor N = 122
Nebenwirkungen		
Median [Q1; Q3]	581 [512; 646]	567 [506; 637]
Mittelwert (SD)	580,2 (109,6)	551,7 (143,5)
<p>a. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie die Beobachtungsdauer berechnet wurde.  b. Todesfälle wurden im Rahmen der UEs erhoben.  c. erhoben im Rahmen der UEs  d. einschließlich zerebrovaskulärer Insult, Schlaganfall und Transitorische ischämische Attacke  k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SGLT2: Natrium/Glukose-Cotransporter 2; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

Wie in der Nutzenbewertung A23-112 beschrieben umfasste die Studie SURPASS-4 eine fixe Behandlungsphase von 52 Wochen sowie eine variable Behandlungsphase von Woche 52 bis Woche 104. Zusätzlich wurden UEs über 4 Wochen (maximal bis Woche 108) nachbeobachtet. Die Studie SURPASS-4 endete, wenn die letzte randomisierte Patientin oder der letzte randomisierte Patient Woche 52 absolviert hatte, mindestens 300 Patientinnen und Patienten des gepoolten Tirzepatid-Arms 78 Wochen behandelt wurden und bei ca. 110 Patientinnen und Patienten mindestens 1 Ereignis des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts (Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris) aufgetreten war.

Die mediane Behandlungsdauer über den Zeitraum der fixen und variablen Behandlungsphase war zwischen den Studienarmen mit insgesamt ca. 79 Wochen im Interventionsarm und 75 Wochen im Vergleichsarm etwa vergleichbar.

Der Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wurde in der Studie SURPASS-4 lediglich zu Baseline und zu Woche 52 oder bei einem vorzeitigen Studienabbruch erhoben. Für diesen Endpunkt ist die mediane Beobachtungsdauer im Vergleich zu weiteren Endpunkten der Studie SURPASS-4 daher deutlich verkürzt und lag sowohl im Interventionsarm als auch im Vergleichsarm bei 365 Tagen. Die Beobachtungsdauern der weiteren Morbiditätsendpunkte, für die entsprechende Angaben vorliegen, der Gesamtmortalität sowie der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen war im Interventions- und Vergleichsarm mit 576 bis 581 Tagen bzw. 566 bis 577 Tagen ebenfalls etwa vergleichbar.

Zur Bewertung der Studie SURPASS-4 werden wo möglich die spätesten verfügbaren Beobachtungszeitpunkte betrachtet. Dies entsprach für den Endpunkt Gesundheitszustand



(EQ-5D VAS) der Visite zu Woche 52. Für alle weiteren Endpunkte werden die Auswertungen zu Woche 104 bzw. für Endpunkte, die im Rahmen der UEs erhoben wurden, zu Woche 108 betrachtet.

Die ergänzend dargestellten Morbiditätsendpunkte HbA1c und Körpergewicht wurden in der Studie SURPASS-4 sowohl zu den Visiten der fixen Behandlungsphase bis Woche 52 als auch zu den Visiten der variablen Behandlungsphase von Woche 52 bis Woche 104 sowie während der Nachbeobachtung von UEs (bis maximal Woche 108) erhoben. Aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten, die zu späteren Beobachtungszeitpunkten in die Analysen eingehen, werden in Tabelle 7 die Ergebnisse zu Woche 52 dargestellt.

## **2.2.2 Ergebnisse der Studie SURPASS-4**

### **2.2.2.1 Dargestellte Endpunkte**

Im vorliegenden Addendum werden für die vom pU vorgelegte Teilpopulation der Studie SURPASS-4 folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - Myokardinfarkt
  - Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris
  - Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
  - zerebrovaskuläre Ereignisse
  - Nierenerkrankung im Endstadium
  - diabetische Retinopathien
  - Gesundheitszustand erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs)
  - Pankreatitis
  - nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien
    - PG < 54 mg/dl
    - PG ≤ 70 mg/dl

- schwere Hypoglykämien
- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 C) [7] weitere Endpunkte heranzieht. Die Endpunkte Veränderung des HbA1c-Werts, Veränderung des Körpergewichts und Veränderung des Body-Mass-Index (BMI) werden im vorliegenden Addendum ergänzend dargestellt.

Tabelle 4 zeigt für welche Endpunkte in der Studie SURPASS-4 Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 4: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor

Studie	Endpunkte																
SURPASS-4	j	j	j	j	j	n <sup>f</sup>	j	j	n <sup>g</sup>	j	j	j	j	j	j	j	j
<p>a. definiert als eGFR &lt; 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, Nierentransplantation oder Beginn einer chronischen Dialyse</p> <p>b. durch Funduskopie bestätigte Ereignisse, die im Rahmen der UE-Erhebung auf Basis einer vom pU zusammengestellten PT-Liste erfasst wurden</p> <p>c. operationalisiert durch adjudizierte Ereignisse auf Basis der durch die SMQ akute Pankreatitis und den PT Pankreatitis chronisch erfassten Ereignisse</p> <p>d. Hypoglykämie auf die mindestens eins der folgenden Kriterien zutrif: Aufenthalt in Notaufnahme oder (verlängerte) Hospitalisierung; Fremdhilfe durch medizinisches Personal; Behandlung mit Glukagon oder intravenöser Glukose; führt zu Behinderung oder dauerhaften Schäden beim Patienten; wiederhergestellt/abgeklungen mit Folgeerscheinungen; Krampfanfall oder Bewusstseinsverlust; führt zum Tod oder war lebensbedrohlich</p> <p>e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), darin enthalten: Übelkeit (PT, UEs), Erbrechen (PT, UEs), Diarrhö (PT, UEs)</p> <p>f. Es liegen keine Angaben zu den Häufigkeiten aufgetretener Ereignisse in diesem Endpunkt vor.</p> <p>g. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie SURPASS-4 nicht erhoben.</p> <p>j: ja; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: nein; PG: Plasmaglukose; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT2: Natrium/Glukose-Cotransporter 2; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>																	

## **Anmerkungen zu Endpunkten**

### ***Kombinierter renaler Endpunkt***

Der pU legt für die Endpunktkategorie Morbidität Auswertungen zu einem kombinierten renalen Endpunkt vor, der zusammengesetzt ist aus den Einzelkomponenten Neuauftreten einer Makroalbuminurie, Reduktion der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) um  $\geq 40\%$  gegenüber Baseline, renaler Tod und Nierenerkrankung im Endstadium (bestehend aus eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, Nierentransplantation oder Beginn einer chronischen Dialyse). Der kombinierte renale Endpunkt wird in dem vorliegenden Addendum nicht dargestellt, da die Einzelkomponenten nicht von vergleichbarer klinischer Bedeutung bzw. Schwere sind. Für das vorliegende Addendum wären Ergebnisse zu dem Endpunkt Nierenerkrankung im Endstadium bestehend aus einer eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, einer Nierentransplantation oder dem Beginn einer chronischen Dialyse, relevant. Auswertungen zu den Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts legt der pU im Dossier für die Teilpopulation der Studie SURPASS-4 jedoch nicht vor. Daher liegen für das Addendum keine Daten zum Endpunkt Nierenerkrankung im Endstadium vor.

### ***Schwere kardiovaskuläre Ereignisse***

Von der vorliegenden Fragestellung 6 sind Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung umfasst. Das Auftreten schwerer kardiovaskulärer Ereignisse ist bei der Betrachtung der vorliegenden Patientenpopulation grundsätzlich relevant. Eine Erhebung schwerer kardiovaskulärer Ereignisse erfolgte in der Studie SURPASS-4 als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (UESI). Der pU legt separate Auswertungen für die Ereignisse Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache, Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Koronarintervention und zerebrovaskuläre Ereignisse vor. Zudem stellt der pU den kombinierten Endpunkt Major Adverse Cardiovascular Event (MACE)-4 dar, welcher die Komponenten Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris umfasst. Grundsätzlich ist eine kombinierte Auswertung schwerer kardiovaskulärer Ereignisse zu bevorzugen. Die vom pU gewählte Operationalisierung umfasst jedoch im Rahmen der Hospitalisierungen lediglich Hospitalisierungen aufgrund instabiler Angina pectoris. Dies ist nicht sachgerecht. Vielmehr sollte die Auswertung eines kombinierten Endpunkts auch weitere schwere kardiovaskuläre Ereignisse umfassen, die bei Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung zur Hospitalisierung führen können, wie z. B. Herzinsuffizienzen. Im Folgenden werden daher die jeweils einzelnen Komponenten Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz sowie zerebrovaskulären Ereignisse zur Bewertung schwerer kardiovaskulärer Ereignisse herangezogen. Die Komponente Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache wird über die Gesamtmortalität berücksichtigt.

### **2.2.2.2 Verzerrungspotenzial**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie SURPASS-4 als niedrig eingestuft. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, werden nachfolgend beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina Pectoris bzw. Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläre Ereignisse, SUEs, Pankreatitis und diabetische Retinopathien wird als niedrig bewertet.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegt ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung vor.

Die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs haben aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch ein hohes Verzerrungspotenzial. Ergebnisse zu nicht schwerwiegenden und nicht schweren spezifischen UEs (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und darin enthalten Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen sowie die UEs nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien [PG < 54 mg/dl bzw. PG ≤ 70 mg/l]) weisen aufgrund der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Für den Endpunkt Nierenerkrankung im Endstadium entfällt die Bewertung des Verzerrungspotenzials, da keine Daten zu diesem Endpunkt vorliegen.

### **2.2.2.3 Ergebnisse**

Tabelle 5, Tabelle 6 und Tabelle 7 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor mit Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor bei insulinnaiven Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko der Studie SURPASS-4 zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind, falls vorhanden, in Anhang A.1, die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs in Anhang B.1 dargestellt.

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor		Insulin glargin + Metformin + SGLT2- Inhibitor		Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor  RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>SURPASS-4</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	107	3 (2,8)	122	4 (3,3)	0,86 [0,20; 3,74]; 0,867
<b>Morbidität</b>					
diabetische Retinopathien <sup>b</sup>	107	1 (0,9)	122	1 (0,8)	1,14 [0,07; 18,01]; 0,992
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung zu Woche 52 <sup>c</sup> ) <sup>d</sup>	107	24 (22,4)	122	20 (16,4)	1,37 [0,80; 2,33]; 0,261
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Endpunkt nicht erhoben					
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	107	74 (69,2)	122	76 (62,3)	–
SUEs	107	18 (16,8)	122	19 (15,6)	1,08 [0,60; 1,95]; 0,808
Abbruch wegen UEs	107	7 (6,5)	122	7 (5,7)	1,14 [0,41; 3,15]; 0,816
Pankreatitis <sup>e</sup>	107	0 (0)	122	0 (0)	–
Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien					
PG < 54 mg/dl	107	2 (1,9)	122	16 (13,1)	0,14 [0,03; 0,61]; 0,002
PG ≤ 70 mg/dl	107	6 (5,6)	122	40 (32,8)	0,17 [0,08; 0,39]; <0,001
schwere Hypoglykämien <sup>f</sup>	107	0 (0)	122	0 (0)	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	107	44 (41,1)	122	12 (9,8)	4,18 [2,33; 7,49]; <0,001
darin enthalten:					
Übelkeit (PT, UE)	107	23 (21,5)	122	3 (2,5)	8,74 [2,70; 28,30]; <0,001
Erbrechen (PT, UE)	107	11 (10,3)	122	2 (1,6)	6,27 [1,42; 27,66]; 0,005
Diarrhö (PT, UE)	107	19 (17,8)	122	4 (3,3)	5,42 [1,90; 15,42]; 0,001

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor		Insulin glargin + Metformin + SGLT2- Inhibitor		Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. Eigene Berechnung von Effekt, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [8].</p> <p>b. durch Funduskopie bestätigte Ereignisse, die im Rahmen der UE-Erhebung auf Basis einer vom pU zusammengestellten PT-Liste erfasst wurden</p> <p>c. Eine Zunahme des Scores EQ-5D VAS um <math>\geq 15</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>d. Patientinnen und Patienten mit nur einem Baseline-Wert und keinem Wert post-Baseline gingen als Nonresponder in die Analyse ein. Für Patientinnen und Patienten mit Werten post-Baseline, aber keinem Wert zu Woche 52, wurde dieser Wert mittels LOCF ersetzt.</p> <p>e. operationalisiert durch adjudizierte Ereignisse auf Basis der durch die SMQ „akute Pankreatitis“ und der PT „Pankreatitis chronisch“ erfassten Ereignisse</p> <p>f. Hypoglykämie auf die mindestens eins der folgenden Kriterien zutraf: Aufenthalt in Notaufnahme oder (verlängerte) Hospitalisierung; Fremdhilfe durch medizinisches Personal; Behandlung mit Glukagon oder intravenöser Glukose; führt zu Behinderung oder dauerhaften Schäden beim Patienten; wiederhergestellt/abgeklungen mit Folgeerscheinungen; Krampfanfall oder Bewusstseinsverlust; führt zum Tod oder war lebensbedrohlich</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PG: Plasmaglukose; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SGLT2: Natrium/Glukose-Cotransporter 2; SOC: Systemorganklasse; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>					

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor		Insulin glargin + Metformin + SGLT2- Inhibitor		Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin + SGLT2- Inhibitor HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>SURPASS-4</b>					
<b>Morbidity</b>					
Myokardinfarkt	107	n. e. 4 (3,7)	122	n. e. 3 (2,5)	1,47 [0,33; 6,55]; 0,617
Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris	107	n. e. 0 (0)	122	n. e. 2 (1,6)	n. b.; k. A.
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	107	n. e. 0 (0)	122	n. e. 0 (0)	–
zerebrovaskuläre Ereignisse <sup>b</sup>	107	n. e. 0 (0)	122	n. e. 0 (0)	–
Nierenerkrankung im Endstadium <sup>c</sup>				k. A.	
<p>a. Cox-Proportional-Hazards-Modell; unstratifiziert  b. einschließlich zerebrovaskulärer Insult, Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke  c. definiert als eGFR &lt; 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, Nierentransplantation oder Beginn einer chronischen Dialyse  eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SGLT2: Natrium/Glukose-Cotransporter 2</p>					



Tabelle 7: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte: HbA1c, Körpergewicht, BMI, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor			Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor			Tirzepatid + Metformin + SGLT2- Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor  MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE) <sup>b</sup>	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 MW (SE) <sup>b</sup>	
<b>SURPASS-4</b>							
<b>Morbidität</b>							
HbA1c (%) (ergänzend dargestellt)	k. A.	8,5 (0,8)	-2,27 (0,1)	k. A.	8,3 (0,8)	-1,39 (0,1)	-0,88 [-1,13; -0,63]; <0,001
Körpergewicht (kg) (ergänzend dargestellt)	k. A.	92,9 (18,4)	-9,74 (0,8)	k. A.	90,6 (18,1)	1,18 (0,4)	-10,92 [-12,76; -9,08]; <0,001
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (ergänzend dargestellt)	k. A.						
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Zeitpunkten nach Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. Effekt, KI und p-Wert: gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM)</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SGLT2: Natrium/Glukose-Cotransporter 2</p>							

## Mortalität

### **Gesamtmortalität**

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

## Morbidität

### **Myokardinfarkt**

Für den Endpunkt Myokardinfarkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### ***Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris***

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris ist die Effektschätzung nicht möglich. In der Studie sind nur bei 2 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Ereignisse aufgetreten.

### ***Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz***

In der mit Metformin + SGLT2-Inhibitor vorbehandelten Teilpopulation der Studie SURPASS-4 traten keine Ereignisse im Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz auf.

### ***Zerebrovaskuläre Ereignisse***

In der mit Metformin + SGLT2-Inhibitor vorbehandelten Teilpopulation der Studie SURPASS-4 traten keine Ereignisse im Endpunkt zerebrovaskuläre Ereignisse auf.

### ***Nierenerkrankung im Endstadium***

Für den Endpunkt Nierenerkrankung im Endstadium liegen keine Angaben zur Häufigkeit es Auftretens in der mit Metformin + SGLT2-Inhibitor vorbehandelten Teilpopulation vor.

### ***Diabetische Retinopathien***

Für den Endpunkt diabetische Retinopathien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### ***Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie SURPASS-4 nicht erhoben.

### ***Nebenwirkungen***

#### ***SUEs***

Für den Endpunkte SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### ***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkte Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

## **Spezifische UEs**

### *Pankreatitis*

In der mit Metformin + SGLT2-Inhibitor vorbehandelten Teilpopulation der Studie SURPASS-4 traten keine Ereignisse im Endpunkt Pankreatitis auf.

### *Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl und PG ≤ 70 mg/dl)*

Für die Endpunkte nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl) und nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG ≤ 70 mg/dl) zeigen sich zwar jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor. Diese werden hier auftragsgemäß dargestellt. Dabei ist jedoch zu beachten, dass in der Studie SURPASS-4 ein unfairer und nicht interpretierbarer Vergleich vorliegt und daher insbesondere auch die Ergebnisse zu Hypoglykämien nicht interpretierbar sind (zur detaillierten Erläuterung siehe Abschnitt 2.1.1.1).

### *Schwere Hypoglykämien*

In der mit Metformin + SGLT2-Inhibitor vorbehandelten Teilpopulation der Studie SURPASS-4 traten keine Ereignisse im Endpunkt schwere Hypoglykämien auf.

### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE) (darin enthalten Übelkeit [UE], Erbrechen [UE] und Diarrhö [UE])*

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE) (darin enthalten Übelkeit ([UE]), Erbrechen ([UE]) und Diarrhö ([UE]) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor.

## **2.2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikationen**

Für das vorliegende Addendum werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren für die mit Metformin + SGLT2-Inhibitor vorbehandelte Teilpopulation der Studie SURPASS-4 betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)

Die ausgewählten Merkmale waren a priori definiert. Subgruppenanalysen waren in der SURPASS-4 nur für die Endpunkte Änderung des HbA1c-Wertes, Änderung des Körpergewichts sowie UEs prädefiniert. Für weitere in Modul 4 C aufgeführte Endpunkte legt der pU post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen vor. Für die Untersuchung des Schweregrads der Erkrankungen liegen aus der Studie SURPASS-4 keine Subgruppenanalysen zu einem geeigneten Merkmal vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die vorliegende Fragestellung wurde gemäß der oben beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation identifiziert.

### **2.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Insgesamt ergeben sich aus der auftragsgemäßen Bewertung für die folgenden Endpunkte Vorteile von Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor gegenüber Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor:

- Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ( $PG < 54$  mg/dl)
- Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien ( $PG \leq 70$  mg/dl)

Dabei ist jedoch zu beachten, dass in der Studie SURPASS-4 ein unfairer und nicht interpretierbarer Vergleich vorliegt und daher insbesondere die Ergebnisse zu Hypoglykämien nicht interpretierbar sind (zur detaillierten Erläuterung siehe Abschnitt 2.1.1.1).

Für die folgenden Endpunkte zeigen sich Nachteile von Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor gegenüber Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE), darin enthalten: Übelkeit (UE), Erbrechen (UE), Diarrhö (UE)

## **2.3 Studie SURPASS-6 (Population d1 bzw. Fragestellung 7 der Dossierbewertung)**

### **2.3.1 Studiencharakteristika**

Eine ausführliche Charakterisierung der Studie SURPASS-6 findet sich in der Dossierbewertung A23-112 [4] und dem zugehörigen Anhang B. Wie in der Nutzenbewertung A23-112 beschrieben erhielten die Patientinnen und Patienten im Anschluss an eine Dosisescalationsphase entsprechend ihrer Randomisierung 5 mg, 10 mg oder 15 mg Tirzepatid. Patientenindividuelle Dosisanpassungen waren nicht erlaubt. Gemäß Fachinformation [6] ist jedoch eine bedarfsgerechte Erhöhung bzw. Anpassung der Dosis von Tirzepatid vorgesehen, wobei 5 mg, 10 mg und 15 mg jeweils empfohlene Erhaltungsdosen

darstellen. Analog zum Dossier werden im vorliegenden Addendum die Ergebnisse der 3 Tirzepatid-Dosisarme gepoolt gegenüber dem Vergleichsarm dargestellt.

**Charakterisierung der Population der SURPASS-6 (Teilpopulation ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung)**

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der vom pU für Fragestellung 7 vorgelegten Teilpopulation der Studie SURPASS-6. Diese umfasst Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Tirzepatid, gepoolt + Insulin glargin ± Metformin N <sup>a</sup> = 584	Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin N <sup>a</sup> = 587
<b>SURPASS-6</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	58 (10)	58 (10)
Geschlecht [w / m], %	61 / 39	58 / 42
Abstammung, n (%)		
weiß	549 (94)	553 (94)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	1 (< 1)	1 (< 1)
asiatisch	2 (< 1)	3 (< 1)
schwarz oder afroamerikanisch	26 (5)	22 (4)
mehrere Abstammungen	6 (1)	8 (1)
geographische Region, n (%)		
Europa	149 (26)	159 (27)
Lateinamerika	365 (63)	353 (60)
Vereinigte Staaten	70 (12)	75 (13)
geographische Region gemäß OECD, n (%)		
Nicht-OECD-Land	367 (63)	362 (62)
OECD-Land	217 (37)	225 (38)
Körpergewicht [kg], MW (SD)	90,1 (18,5)	90,5 (18,3)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], MW (SD)	33,2 (5,4)	33,2 (5,2)
Dauer der Diabetes-Erkrankung [Jahre], MW (SD)	13,1 (7,0)	13,6 (7,4)
Anwendung von Metformin, n (%)		
nein	91 (16)	85 (15)
ja	493 (84)	502 (86)
Nüchternserumglukose (mg/dl), Median [Min; Max]	151,2 [45,0; 383,0]	149,0 [43,0; 396,3]
HbA1c (%), MW (SD)	8,8 (1,0)	8,8 (1,0)
HbA1c [%], n (%)		
≤ 8,5	240 (41)	241 (41)
> 8,5	344 (59)	346 (59)
Therapieabbruch, n (%)	k. A. <sup>b</sup>	k. A. <sup>b</sup>
Studienabbruch, n (%)	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Tirzepatid, gepoolt + Insulin glargin ± Metformin N <sup>a</sup> = 584	Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin N <sup>a</sup> = 587
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten.</p> <p>b. In der Gesamtpopulation brachen im Interventionsarm 69 Patientinnen und Patienten, im Vergleichsarm 88 Patientinnen und Patienten die Therapie ab. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: Rückzug der Einwilligungserklärung (16 Patientinnen und Patienten vs. 51 Patientinnen und Patienten), Nebenwirkungen (39 Patientinnen und Patienten vs. 6 Patientinnen und Patienten).</p> <p>c. In der Gesamtpopulation brachen im Interventionsarm 36 Patientinnen und Patienten, im Vergleichsarm 88 Patientinnen und Patienten die Studie ab. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: Rückzug der Einwilligungserklärung (11 Patientinnen und Patienten vs. 52 Patientinnen und Patienten), Tod (7 Patientinnen und Patienten vs. 11 Patientinnen und Patienten).</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; OECD: Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Teilpopulation an Patientinnen und Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (ca. 82 % aller Patientinnen und Patienten der SURPASS-6) sind zwischen dem gepoolten Tirzepatid-Arm und dem Vergleichsarm weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren bei Studieneintritt im Mittel 58 Jahre alt, rund 60 % waren weiblich und ein überwiegender Anteil von 94 % war weißer Abstammung. Ein Großteil der Patientinnen und Patienten (> 60 %) kam aus einem Nicht-OECD-Land (Brasilien, Argentinien, Rumänien, Russland). Zu Studienbeginn wiesen die Patientinnen und Patienten ein Körpergewicht von etwa 90 kg auf, hatten eine durchschnittliche Diabetesdauer von etwa 13 Jahren sowie einen mittleren HbA1c-Wert von 8,8 %. Der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten nahm zum Zeitpunkt des Studienbeginns Metformin (84 % bzw. 86 %) ein.

Angaben zu Studien- und Therapieabbrüchen liegen nur für die Gesamtpopulation der SURPASS-6 vor. Sowohl Therapieabbrüche (69 vs. 88 Patientinnen und Patienten) als auch Studienabbrüche (36 vs. 88 Patientinnen und Patienten) traten im Vergleichsarm häufiger auf als im Interventionsarm. Der häufigste Grund im Vergleichsarm im Gegensatz zum Interventionsarm war dabei der Rückzug der Einwilligungserklärung (52 Patientinnen und Patienten im Gegensatz zu 11 Patientinnen und Patienten). Da die Teilpopulation mit Diabetes mellitus Typ 2 und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung etwa 82 % der gesamten Studienpopulation umfasst, wird davon ausgegangen, dass in der Teilpopulation ähnliche Unterschiede vorliegen. Dies wird endpunktspezifisch bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

## 2.3.2 Ergebnisse der Studie SURPASS-6

### 2.3.2.1 Dargestellte Endpunkte

Im vorliegenden Addendum werden für die vom pU vorgelegte Teilpopulation der Studie SURPASS-6 folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - Myokardinfarkt
  - Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectrois
  - Hospitalisierung aufgrund Herzinsuffizienz
  - Zerebrovaskuläre Ereignisse
  - Nierenerkrankung im Endstadium
  - Diabetische Retinopathien
  - Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gemessen anhand des Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2)
- Nebenwirkungen
  - SUEs
  - Abbruch wegen UEs
  - Pankreatitis
  - Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien
    - PG < 54 mg/dl
    - PG ≤ 70 mg/dl
  - schwere Hypoglykämien
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 D) [7] weitere Endpunkte heranzieht. Die Endpunkte Veränderung des HbA1c-Werts, Veränderung des Körpergewichts und Veränderung des Body-Mass-Index (BMI) werden im vorliegenden Addendum ergänzend dargestellt.

Tabelle 9 zeigt, für welche Endpunkte in der Studie SURPASS-6 Daten zur Verfügung stehen.



Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin

Studie	Endpunkte															
	Gesamtmortalität	Myokardinfarkt	Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris	Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	Zerebrovaskuläre Ereignisse	Nierenerkrankung im Endstadium <sup>a</sup>	Diabetische Retinopathien <sup>b</sup>	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Pankreatitis <sup>c</sup>	Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl)	Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG ≤ 70 mg/dl)	Schwere Hypoglykämien <sup>d</sup>	Weitere spezifische UEs <sup>e</sup>
SURPASS-6	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j	j
<p>a. bestehend aus eGFR &lt; 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, Nierentransplantation, Beginn einer chronischen Dialyse</p> <p>b. durch Funduskopie bestätigte Ereignisse, die im Rahmen der UE-Erhebung auf Basis einer vom pU zusammengestellten PT-Liste erfasst wurden</p> <p>c. operationalisiert durch adjudizierte Ereignisse auf Basis der durch die SMQ akute Pankreatitis und der PT Pankreatitis chronisch erfassten Ereignisse</p> <p>d. Hypoglykämie auf die mindestens eins der folgenden Kriterien zutraf: Aufenthalt in Notaufnahme oder (verlängerte) Hospitalisierung; Fremdhilfe durch medizinisches Personal; Behandlung mit Glukagon oder intravenöser Glukose; führt zu Behinderung oder dauerhaften Schäden beim Patienten; Krampfanfall oder Bewusstseinsverlust; führt zum Tod oder war lebensbedrohlich</p> <p>e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), darin enthalten: Übelkeit (PT, UEs), Erbrechen (PT, UEs), Diarrhö (PT, UEs)</p> <p>j: ja; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: nein; PG: Plasmaglukose; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>																

## **Anmerkungen zu Endpunkten**

### ***Kombinierter renaler Endpunkt***

Der pU legt für die Endpunktkategorie Morbidität Auswertungen zu einem kombinierten renalen Endpunkt vor, der zusammengesetzt ist aus den Einzelkomponenten Neuauftreten einer Makroalbuminurie, Reduktion der eGFR um  $\geq 40\%$  gegenüber Baseline, renaler Tod und Nierenerkrankung im Endstadium (bestehend aus  $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , Nierentransplantation oder Beginn einer chronischen Dialyse). Der kombinierte renale Endpunkt wird in dem vorliegenden Addendum nicht dargestellt, da die Einzelkomponenten nicht von vergleichbarer klinischer Bedeutung bzw. Schwere sind. Ereignisse wurden insbesondere in der Einzelkomponente Neuauftreten einer Makroalbuminurie berichtet, dem jedoch im Vergleich zu den anderen Einzelkomponenten des Endpunkts eine geringere klinische Bedeutung bzw. Schwere zukommt. Für das vorliegende Addendum werden Ergebnisse zu dem Endpunkt Nierenerkrankung im Endstadium bestehend aus einer  $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , einer Nierentransplantation oder dem Beginn einer chronischen Dialyse, dargestellt.

### ***Schwere kardiovaskuläre Ereignisse***

Eine Erhebung schwerer kardiovaskulärer Ereignisse erfolgte in der Studie SURPASS-6 als UESI. Der pU legt separate Auswertungen für die Operationalisierungen Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache, Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, Koronarintervention und zerebrovaskuläre Ereignisse vor. Zudem stellt der pU zu schweren kardiovaskulären Ereignissen Ergebnisse zum Endpunkt MACE dar. Für diese Ergebnisse geht aus den Angaben in Modul 4 D des Dossiers nicht eindeutig hervor, ob er einen kombinierten Endpunkt der zuvor genannten Komponenten darstellt. Grundsätzlich ist eine kombinierte Auswertung schwerer kardiovaskulärer Ereignisse zu bevorzugen. Im Folgenden werden aufgrund der Unsicherheit jedoch die einzelnen schweren kardiovaskulären Ereignisse Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz sowie zerebrovaskuläre Ereignisse dargestellt. Auf die Darstellung der Komponente Koronarintervention wird dabei verzichtet, da unklar bleibt, ob das der Intervention zugrunde liegende kardiovaskuläre Ereignis nicht bereits über die zuvor genannten Ereignisse erfasst wird. Die Komponente Tod aufgrund einer kardiovaskulären Ursache wird im Zuge der Gesamtmortalität berücksichtigt.

### **2.3.2.2 Verzerrungspotenzial**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie SURPASS-6 als niedrig eingestuft. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, werden nachfolgend beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität, SUEs, schwere Hypoglykämie, Nierenerkrankung im Endstadium, Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläre Ereignisse, Pankreatitis und diabetische Retinopathien wird als niedrig bewertet.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels SF-36v2) liegt ein hohes Verzerrungspotential aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie einem großen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich ersetzter Werte (ca. 10 Prozentpunkte) vor.

Die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs haben aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch ein hohes Verzerrungspotenzial. Ergebnisse zu nicht schwerwiegenden und nicht schweren spezifischen UEs (nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien [PG < 54 mg/dl bzw. PG ≤ 70 mg/l]; Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und darin enthalten Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen) weisen aufgrund der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

### **2.3.2.3 Ergebnisse**

Tabelle 10, Tabelle 11 und Tabelle 12 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin gegenüber Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung der SURPASS-6 zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten mit Ereigniszeitanalysen liegen nicht vor. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs finden sich in Anhang B.2.

Tabelle 10: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tirzepatid, gepoolt + Insulin glargin ± Metformin		Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin		Tirzepatid, gepoolt + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin  RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>SURPASS-6</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamt mortalität	584	3 (0,5)	584	10 (1,7)	0,30 [0,08; 1,08]; 0,053 <sup>a</sup>
<b>Morbidität</b>					
diabetische Retinopathien <sup>b</sup>	584	6 (1,0)	584	8 (1,4)	0,75 [0,26; 2,15]; 0,683 <sup>a</sup>
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung zu Woche 52 <sup>c</sup> )	584	155 (26,5)	584	86 (14,7)	1,80 [1,42; 2,29]; < 0,001 <sup>d</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
SF-36v2 (Verbesserung zu Woche 52)					
körperlicher Summenscore (PCS) <sup>e</sup>	584	59 (10,1)	584	43 (7,4)	1,37 [0,94; 2,00]; 0,120 <sup>d</sup>
psychischer Summenscore (MCS) <sup>e</sup>	584	97 (16,6)	584	61 (10,5)	1,59 [1,18; 2,14]; 0,003 <sup>d</sup>
körperliche Funktionsfähigkeit <sup>e</sup>	584	112 (19,2)	584	68 (11,6)	1,63 [1,23; 2,14] <sup>f</sup>
körperliche Rollenfunktion <sup>e</sup>	584	148 (25,3)	584	100 (17,1)	1,45 [1,16; 1,82] <sup>f</sup>
körperlicher Schmerz <sup>e</sup>	584	161 (27,6)	584	111 (19,0)	1,42 [1,15; 1,75] <sup>f</sup>
allgemeine Gesundheitswahrneh- mung <sup>e</sup>	584	180 (30,8)	584	110 (18,8)	1,63 [1,33; 2,00] <sup>f</sup>
Vitalität <sup>e</sup>	584	121 (20,7)	584	82 (14,0)	1,44 [1,12; 1,86] <sup>f</sup>
soziale Funktionsfähigkeit <sup>e</sup>	584	114 (19,5)	584	78 (13,4)	1,41 [1,08; 1,83] <sup>f</sup>
emotionale Rollenfunktion <sup>e</sup>	584	150 (25,7)	584	112 (19,2)	1,35 [1,09; 1,68] <sup>f</sup>
psychisches Wohlbefinden <sup>e</sup>	584	136 (23,3)	584	100 (17,1)	1,33 [1,06; 1,67] <sup>f</sup>

Tabelle 10: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tirzepatid, gepoolt + Insulin glargin ± Metformin		Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin		Tirzepatid, gepoolt + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	584	423 (72,4)	584	318 (54,5)	–
SUEs	584	28 (4,8)	584	59 (10,1)	0,47 [0,31; 0,73]; < 0,001 <sup>a</sup>
Abbruch wegen UEs	584	33 (5,7)	584	16 (2,7)	2,06 [1,15; 3,71]; 0,013 <sup>a</sup>
Pankreatitis <sup>b</sup>	584	0 (0,0)	584	0 (0,0)	–
Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien					
PG < 54 mg/dl	584	46 (7,9)	584	250 (42,8)	0,18 [0,14; 0,25]; < 0,001 <sup>a</sup>
PG ≤ 70 mg/dl	584	139 (23,8)	584	371 (63,5)	0,37 [0,32; 0,44]; < 0,001 <sup>a</sup>
schwere Hypoglykämien <sup>h</sup>	584	2 (0,3)	584	22 (3,8)	0,09 [0,02; 0,38]; < 0,001 <sup>a</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	584	260 (44,5)	584	51 (8,7)	5,10 [3,86; 6,73]; < 0,001 <sup>a</sup>
darin enthalten:					
Übelkeit (PT, UE)	584	124 (21,2)	584	7 (1,2)	17,71 [8,34; 37,60]; < 0,001 <sup>a</sup>
Erbrechen (PT, UE)	584	59 (10,1)	584	4 (0,7)	14,75 [5,39; 40,34]; < 0,001 <sup>a</sup>
Diarrhö (PT, UE)	584	80 (13,7)	584	15 (2,6)	5,33 [3,11; 9,15]; < 0,001 <sup>a</sup>

Tabelle 10: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tirzepatid, gepoolt + Insulin glargin ± Metformin		Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin		Tirzepatid, gepoolt + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin  RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. Eigene Berechnung von Effekt, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [8]).</p> <p>b. durch Funduskopie bestätigte Ereignisse, die im Rahmen der UE-Erhebung auf Basis einer vom pU zusammengestellten PT-Liste erfasst wurden</p> <p>c. Eine Zunahme des Scores EQ-5D VAS um <math>\geq 15</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>d. RR und KI unadjustiert, p-Wert mittels exaktem Test nach Fisher. Patientinnen und Patienten mit nur einem Baseline-Wert und keinem Wert post-Baseline gingen als Nonresponder in die Analyse ein. Für Patientinnen und Patienten mit Werten post-Baseline, aber keinem Wert zu Woche 52, wurde dieser Wert mittels LOCF ersetzt.</p> <p>e. Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um <math>\geq 15</math> % der Skalenspannweite ermittelt anhand der empirischen Minima und Maxima aus einer Normstichprobe von 2009, siehe Angaben in Table 7.1 des Manuals des SF-36 [9]; dies entspricht einer Verbesserung um folgende Werte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- körperlicher Summenscore (PCS): <math>\geq 9,7</math> Punkte (Skalenspannweite von 10,8 bis 75,5),</li> <li>- psychischer Summenscore (MCS): <math>\geq 9,6</math> Punkte (Skalenspannweite von 5,6 bis 69,7),</li> <li>- körperliche Funktionsfähigkeit: <math>\geq 5,8</math> Punkte, körperliche Rollenfunktion: <math>\geq 5,3</math> Punkte, körperlicher Schmerz: <math>\geq 5,9</math> Punkte, allgemeine Gesundheitswahrnehmung: <math>\geq 6,6</math> Punkte, Vitalität: <math>\geq 6,5</math> Punkte, soziale Funktionsfähigkeit: <math>\geq 5,9</math> Punkte, emotionale Rollenfunktion: <math>\geq 6,9</math> Punkte, psychisches Wohlbefinden: <math>\geq 7,4</math> Punkte.</li> </ul> <p>f. RR und KI aus adjustiertem Modell mit LOCF. Das adjustierte Modell enthält die Variablen Behandlung, Land / gepooltes Land, HbA1c-Wert zu Baseline (<math>\leq 8,5</math> % / <math>&gt; 8,5</math> %) und Behandlung mit Metformin zu Baseline (ja / nein).</p> <p>g. operationalisiert durch adjudizierte Ereignisse auf Basis der durch die SMQ „akute Pankreatitis“ und der PT „Pankreatitis chronisch“ erfassten Ereignisse</p> <p>h. Hypoglykämie auf die mindestens eins der folgenden Kriterien zutraf: Aufenthalt in Notaufnahme oder (verlängerte) Hospitalisierung; Fremdhilfe durch medizinisches Personal; Behandlung mit Glukagon oder intravenöser Glukose; führt zu Behinderung oder dauerhaften Schäden beim Patienten; Krampfanfall oder Bewusstseinsverlust; führt zum Tod oder war lebensbedrohlich</p> <p>HbA1c: glykiertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; LOCF: Last Observation carried forward; MCS: psychischer Summenscore; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: körperlicher Summenscore; PG: Plasmaglukose; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SOC: Systemorganklasse; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>					

Tabelle 11: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid, gepoolt + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tirzepatid, gepoolt + Insulin glargin ± Metformin		Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin		Tirzepatid, gepoolt + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>SURPASS-6</b>					
<b>Morbidität</b>					
Myokardinfarkt	584	n. e. 0 (0)	584	n. e. 4 (0,7)	n. b.; k. A.
Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris	584	n. e. 0 (0)	584	n. e. 1 (0,2)	n. b.; k. A.
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	584	n. e. 0 (0)	584	n. e. 1 (0,2)	n. b.; k. A.
zerebrovaskuläre Ereignisse <sup>a</sup>	584	4 (0,7)	584	1 (0,2)	3,89 [0,43; 34,79]; 0,225 <sup>b</sup>
Nierenerkrankung im Endstadium <sup>c</sup>	584	n. e. 0 (0)	854	n. e. 0 (0)	–
<p>a. einschließlich zerebrovaskulärer Insult, Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke  b. Effektschätzer und Methodik unklar, Diskrepanz zwischen Ergebnistabelle und Methodikteil in M 4 D  c. bestehend aus eGFR &lt; 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, Nierentransplantation, Beginn einer chronischen Dialyse  eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Tabelle 12: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte: HbA1C, Körpergewicht, BMI, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tirzepatid, gepoolt + Insulin glargin ± Metformin			Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin			Tirzepatid, gepoolt + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS Mean (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 52 LS Mean (SE)	
<b>SURPASS-6</b>							
<b>Morbidität</b>							
HbA1c (%) (ergänzend dargestellt)	584	8,82 (1,0)	-2,20 (0,1) <sup>b</sup>	584	8,84 (1,0)	-1,16 (0,1) <sup>b</sup>	-1,04 [-1,20; -0,89]; < 0,001 <sup>b</sup>
Körpergewicht (kg) (ergänzend dargestellt)	584	90,09 (18,5)	-9,11 (0,3) <sup>c</sup>	584	90,48 (18,3)	3,77 (0,3) <sup>c</sup>	-12,88 [-13,67; -12,09]; < 0,001 <sup>c</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>d</sup> (ergänzend dargestellt)	708	33,3 (5,4)	-3,6 (0,1) <sup>e</sup>	694	33,0 (5,2)	1,4 (0,1) <sup>e</sup>	-5,0 [-5,2; -4,8]; < 0,001 <sup>e</sup>
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Zeitpunkten nach Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MMRM mit Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite, Land / gepooltes Land, Behandlung mit Metformin zu Baseline (ja / nein) als feste Effekte und HbA1c-Wert zu Baseline als Kovariate.</p> <p>c. MMRM mit Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite, Land/gepooltes Land, HbA1c-Wert zu Baseline (<math>\leq 8,5\%</math> / <math>&gt; 8,5\%</math>), Behandlung mit Metformin zu Baseline (ja / nein) als feste Effekte und Körpergewicht zu Baseline als Kovariate.</p> <p>d. Angaben für die gesamte Studienpopulation. Die für die Fragestellung relevante Teilpopulation von Patientinnen und Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung umfasst ca. 82 % der gesamten Studienpopulation.</p> <p>e. MMRM mit Baselinewert, Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite, gepooltes Land, HbA1c-Wert zu Baseline (<math>\leq 8,5\%</math> / <math>&gt; 8,5\%</math>), Behandlung mit Metformin zu Baseline (ja / nein) als feste Effekte.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>							



## **Mortalität**

### ***Gesamtmortalität***

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

## **Morbidität**

### ***Myokardinfarkt***

Für den Endpunkt Myokardinfarkt ist die Effektschätzung nicht möglich. In der Studie sind nur bei 4 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Ereignisse aufgetreten.

### ***Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris***

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris ist die Effektschätzung nicht möglich. In der Studie ist nur bei 1 Patientin bzw. Patient im Vergleichsarm 1 Ereignis aufgetreten.

### ***Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz***

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz ist die Effektschätzung nicht möglich. In der Studie ist nur bei 1 Patientin bzw. Patient im Vergleichsarm 1 Ereignis aufgetreten.

### ***Zerebrovaskuläre Ereignisse***

Für den Endpunkt zerebrovaskuläre Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### ***Diabetische Retinopathien***

Für den Endpunkt Diabetische Retinopathien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### ***Nierenerkrankung im Endstadium***

In der Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung traten in der Studie SURPASS-6 keine Ereignisse im Endpunkt Nierenerkrankung im Endstadium auf.

### ***Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)**

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

Für den psychischen Summenscore (MCS) des SF-36v2 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUEs***

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin. Dabei ist zu beachten, dass schwere Hypoglykämien (2 vs. 22 Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis im Interventions- bzw. Vergleichsarm) über die SUEs erfasst wurden.

### ***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin.

### ***Spezifische UEs***

#### ***Pankreatitis***

In der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung sind keine Ereignisse einer Pankreatitis aufgetreten.

#### ***Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl und PG ≤ 70 mg/dl), schwere Hypoglykämien***

Für die Endpunkte nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämie (PG < 54 mg/dl), nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämie (PG ≤ 70 mg/dl) und schwere Hypoglykämien zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin.

#### ***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE) (darin enthalten Übelkeit [UE], Erbrechen [UE], Diarrhö [UE])***

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE) (darin enthalten Übelkeit [UE], Erbrechen [UE] und Diarrhö [UE]) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin.

### 2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikationen

Für das vorliegende Addendum werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren für die Teilpopulation mit Diabetes mellitus Typ 2 und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung der Studie SURPASS-6 betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)

Die ausgewählten Merkmale waren a priori definiert. Subgruppenanalysen waren in der SURPASS-6 nur für die Endpunkte Änderung des HbA1c-Wertes und Änderung des Körpergewichts prädefiniert. Für weitere in Modul 4 D aufgeführte Endpunkte legt der pU post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen vor. Für die Untersuchung des Schweregrads der Erkrankungen liegen aus der Studie SURPASS-6 keine Subgruppenanalysen zu einem geeigneten Merkmal vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die vorliegende Fragestellung wurde gemäß der oben beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation identifiziert.

### 2.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt zeigen sich für folgende Endpunkte Vorteile von Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin gegenüber Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin:

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
- psychischer Summenscore (MCS) des SF-36v2
- SUEs
  - schwere Hypoglykämien
- Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG < 54 mg/dl)
- Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG ≤ 70 mg/dl)

Für die folgenden Endpunkte zeigen sich Nachteile von Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin gegenüber Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin:

- Abbruch wegen UEs
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE), darin enthalten: Übelkeit (UE), Erbrechen (UE), Diarrhö (UE)

#### **2.4 Zusammenfassung**

Auf Basis der vom pU mit der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen ergibt sich im Vergleich zur Dossierbewertung A23-112 [4] keine Änderung der Aussage zum Zusatznutzen von Tirzepatid gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tirzepatid (Diabetes mellitus Typ 2); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 26.03.2024]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-112>.
2. Lilly Deutschland. Tirzepatid (Mounjaro); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 26.03.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1009/#dossier>.
3. Eli Lilly. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1718: Tirzepatid (Diabetes mellitus Typ 2) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1009/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tirzepatid (Diabetes mellitus Typ 2); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 26.03.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a23-112\\_tirzepatid\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-112_tirzepatid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
5. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes - Langfassung; Version 3.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-vers3-0.pdf>.
6. Lilly. Mounjaro [online]. 2023 [Zugriff: 03.04.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Lilly Deutschland. Tirzepatid (Mounjaro); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. [Zugriff: 26.03.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1009/#dossier>.
8. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
9. Mark Maruish E. User's manual for the SF-36v2 Health Survey. Lincoln: QualityMetric 2011.

## Anhang A Kaplan-Meier-Kurven

### A.1 Studie SURPASS-4

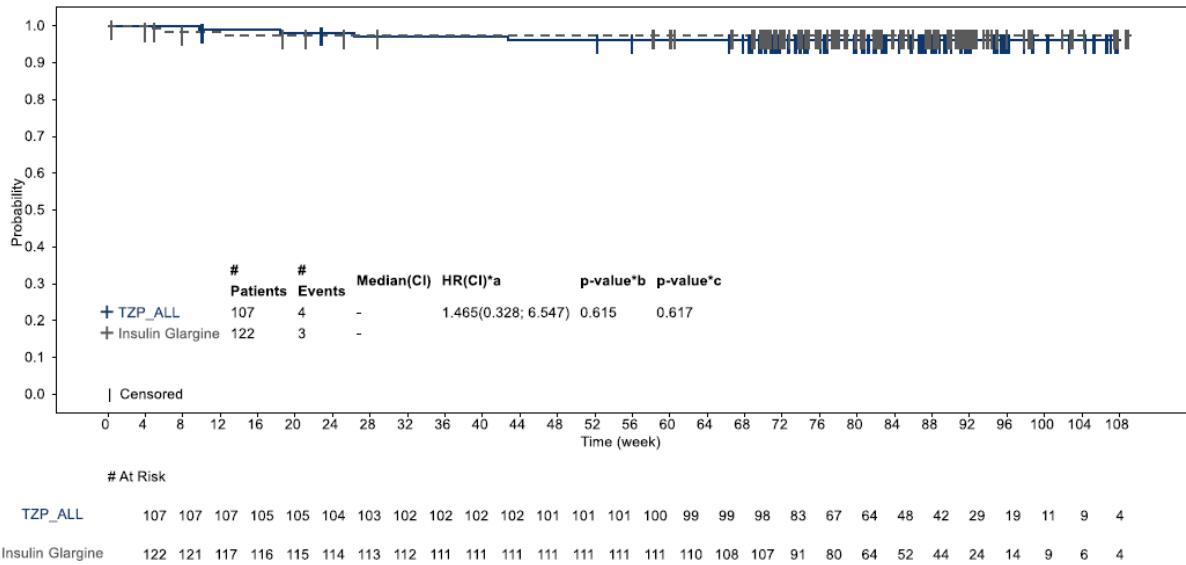


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Myokardinfarkt – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor, Studie SURPASS-4

## **Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugte Begriffe (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

## B.1 Studie SURPASS-4

Tabelle 13: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tirzepatid, gepoolt + Metformin + SGLT2- Inhibitor N = 107	Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor N = 122
<b>SURPASS-4</b>		
<b>Gesamtrate UEs<sup>b</sup></b>	74 (69,2)	76 (62,3)
<b>SOC<sup>c</sup></b>		
Cardiac disorders	11 (10,3)	12 (9,8)
Gastrointestinal disorders	44 (41,1)	12 (9,8)
General disorders and administration site conditions	14 (13,1)	12 (9,8)
Infections and infestations	28 (26,2)	37 (30,3)
Injury, poisoning and procedural complications	6 (5,6)	13 (10,7)
Investigations	14 (13,1)	13 (10,7)
Metabolism and nutrition disorders	11 (10,3)	10 (8,2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	8 (7,5)	19 (15,6)
Nervous system disorders	14 (13,1)	16 (13,1)
Surgical and medical procedures	10 (9,4)	8 (6,6)
<b>PT<sup>c</sup></b>		
Diarrhoea	19 (17,7)	4 (3,3)
Nausea	23 (21,5)	3 (2,5)
Vomiting	11 (10,3)	2 (1,6)
<p>a. Ereignisse, die bei <math>\geq 10</math> Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten  b. UEs wurden bis maximal zum Ende des Safety Follow-up (Woche 108) erhoben.  c. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 C übernommen  MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT2: Natrium/Glukose-Cotransporter 2; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		



Tabelle 14: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tirzepatid, gepoolt + Metformin + SGLT2- Inhibitor N = 107	Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor N = 122
<b>SURPASS-4</b>		
<b>Gesamtrate SUEs<sup>b</sup></b>	18 (16,8)	19 (15,6)
<b>SOC<sup>c</sup></b>		
Cardiac disorders	7 (6,5)	7 (5,7)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei <math>\geq 5\%</math> der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. Für SUEs erfüllten keine PTs (gemäß MedDRA) das Kriterium für die Darstellung. UEs wurden bis maximal zum Ende des Safety Follow-up (Woche 108) erhoben.</p> <p>c. MedDRA-Version 23.1; SOC Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 C übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT2: Natrium/Glukose-Cotransporter 2; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 15: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Metformin + SGLT2-Inhibitor vs. Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tirzepatid, gepoolt + Metformin + SGLT2- Inhibitor N = 107	Insulin glargin + Metformin + SGLT2-Inhibitor N = 122
<b>SURPASS-4<sup>b</sup></b>		
<b>Gesamtrate Abbruch wegen UEs</b>	7 (6,5)	7 (5,7)
Cardiac disorders	1 (0,9)	3 (2,5)
Acute myocardial infarction	1 (0,9)	0 (0)
Angina unstable	0 (0)	1 (0,8)
Cardiac failure congestive	0 (0)	1 (0,8)
Cardiogenic shock	0 (0)	1 (0,8)
Gastrointestinal disorders	3 (2,8)	0 (0)
Abdominal pain	2 (1,9)	0 (0)
Nausea	1 (0,9)	0 (0)
Infections and infestations	2 (1,9)	0 (0)
COVID-19 pneumonia	1 (0,9)	0 (0)
Cellulitis	1 (0,9)	0 (0)
Investigations	1 (0,9)	0 (0)
Weight decreased	1 (0,9)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0)	3 (2,5)
Invasive ductal breast carcinoma	0 (0)	1 (0,8)
Laryngeal squamous cell carcinoma	0 (0)	1 (0,8)
Lung adenocarcinoma	0 (0)	1 (0,8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0)	1 (0,8)
Pulmonary embolism	0 (0)	1 (0,8)
a. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 C übernommen		
b. UEs wurden bis maximal zum Ende des Safety Follow-up (Woche 108) erhoben.		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SGLT2: Natrium/Glukose-Cotransporter 2; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

## B.2 Studie SURPASS-6

Tabelle 16: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tirzepatid, gepoolt + Insulin glargin ± Metformin N = 584	Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin N = 584
<b>SURPASS-6</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	423 (72,4)	318 (54,5)
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
Blood and lymphatic system disorders	15 (2,6)	12 (2,1)
Cardiac disorders	16 (2,7)	25 (4,3)
Eye disorders	12 (2,1)	17 (2,9)
Gastrointestinal disorders	260 (44,5)	51 (8,7)
General disorders and administration site conditions	48 (8,2)	37 (6,3)
Hepatobiliary disorders	15 (2,6)	10 (1,7)
Infections and infestations	136 (23,3)	161 (27,6)
Injury, poisoning and procedural complications	29 (5,0)	28 (4,8)
Investigations	51 (8,7)	30 (5,1)
Metabolism and nutrition disorders	105 (18,0)	69 (11,8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	50 (8,6)	62 (10,6)
Nervous system disorders	60 (10,3)	60 (10,3)
Psychiatric disorders	23 (3,9)	19 (3,3)
Renal and urinary disorders	34 (5,8)	37 (6,3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	17 (2,9)	17 (2,9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	33 (5,7)	11 (1,9)
Surgical and medical procedures	13 (2,2)	15 (2,6)
Vascular disorders	26 (4,5)	20 (3,4)

Tabelle 16: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tirzepatid, gepoolt + Insulin glargin ± Metformin N = 584	Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin N = 584
<b>PT<sup>b</sup></b>		
Abdominal distension	15 (2,6)	1 (0,2)
Abdominal pain	21 (3,6)	1 (0,2)
Abdominal pain upper	19 (3,3)	2 (0,3)
Alopecia	10 (1,7)	0 (0)
Anaemia	10 (1,7)	9 (1,5)
Arthralgia	8 (1,4)	23 (3,9)
Asthenia	10 (1,7)	3 (0,5)
Back pain	15 (2,6)	14 (2,4)
COVID 19	62 (10,6)	65 (11,1)
Constipation	26 (4,5)	1 (0,2)
Decreased appetite	77 (13,2)	1 (0,2)
Diarrhoea	80 (13,7)	15 (2,6)
Dizziness	21 (3,6)	7 (1,2)
Dyslipidaemia	7 (1,2)	13 (2,2)
Dyspepsia	57 (9,8)	4 (0,7)
Eructation	23 (3,9)	0 (0)
Flatulence	22 (3,8)	1 (0,2)
Gastritis	11 (1,9)	3 (0,5)
Gastrooesophageal reflux disease	14 (2,4)	4 (0,7)
Headache	13 (2,2)	14 (2,4)
Hyperglycaemia	6 (1,0)	15 (2,6)
Hypertension	13 (2,2)	16 (2,7)
Hypoglycaemia	3 (0,5)	25 (4,3)
Influenza	16 (2,7)	11 (1,9)
Lipase increased	16 (2,7)	6 (1,0)
Microalbuminuria	6 (1,0)	13 (2,2)
Nasopharyngitis	8 (1,4)	13 (2,2)
Nausea	124 (21,2)	7 (1,2)
Oedema peripheral	3 (0,5)	13 (2,2)
Pain in extremity	11 (1,9)	11 (1,9)
Urinary tract infection	19 (3,3)	20 (3,4)
Vomiting	59 (10,1)	4 (0,7)
Weight decreased	16 (2,7)	0 (0)

Tabelle 16: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tirzepatid, gepoolt + Insulin glargin ± Metformin N = 584	Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin N = 584
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 D übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 17: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tirzepatid, gepoolt + Insulin glargin ± Metformin N = 584	Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin N = 584
<b>SURPASS-6</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	28 (4,8)	59 (10,1)
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
Infections and infestations	10 (1,7)	11 (1,9)
Metabolism and nutrition disorders	4 (0,7)	24 (4,1)
<b>PT<sup>b</sup></b>		
Hypoglycaemia	3 (0,5)	24 (4,1)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 D übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 18: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tirzepatid, gepoolt + Insulin glargin ± Metformin N = 584	Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin N = 584
<b>SURPASS-6</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>	33 (5,7)	16 (2,7)
Gastrointestinal disorders	20 (3,4)	0 (0)
Nausea	9 (1,5)	0 (0)
Vomiting	5 (0,9)	0 (0)
Dyspepsia	2 (0,3)	0 (0)
Gastritis	2 (0,3)	0 (0)
Diarrhoea	1 (0,2)	0 (0)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (0,2)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0)	5 (0,9)
Lung neoplasm malignant	0 (0)	2 (0,3)
Breast cancer	0 (0)	1 (0,2)
Glioblastoma	0 (0)	1 (0,2)
Oral neoplasm	0 (0)	1 (0,2)
General disorders and administration site conditions	3 (0,5)	1 (0,2)
Death	1 (0,2)	1 (0,2)
Asthenia	1 (0,2)	0 (0)
Fatigue	1 (0,2)	0 (0)
Infections and infestations	0 (0)	4 (0,7)
COVID-19	0 (0)	3 (0,5)
COVID-19 pneumonia	0 (0)	1 (0,2)
Investigations	2 (0,3)	1 (0,2)
Pancreatic enzymes increased	1 (0,2)	0 (0)
Weight decreased	1 (0,2)	0 (0)
Weight increased	0 (0)	1 (0,2)
Metabolism and nutrition disorders	3 (0,5)	0 (0)
Decreased appetite	2 (0,3)	0 (0)
Food intolerance	1 (0,2)	0 (0)

Tabelle 18: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin vs. Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tirzepatid, gepoolt + Insulin glargin ± Metformin N = 584	Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin N = 584
Cardiac disorders	1 (0,2)	1 (0,2)
Acute coronary syndrome	1 (0,2)	0 (0)
Myocardial infarction	0 (0)	1 (0,2)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0,2)	1 (0,2)
Skull fracture	0 (0)	1 (0,2)
Spinal fracture	1 (0,2)	0 (0)
Endocrine disorders	1 (0,2)	0 (0)
Inappropriate antidiuretic hormone secretion	1 (0,2)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0)	1 (0,2)
Back pain	0 (0)	1 (0,2)
Nervous system disorders	0 (0)	1 (0,2)
Ischaemic stroke	0 (0)	1 (0,2)
Psychiatric disorders	1 (0,2)	0 (0)
Nervousness	1 (0,2)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0)	1 (0,2)
Respiratory failure	0 (0)	1 (0,2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0,2)	0 (0)
Alopecia	1 (0,2)	0 (0)

a. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 D übernommen  
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis