

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tirzepatid (Mounjaro[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.11.2023

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen | 7 |
| 1.1 Administrative Informationen | 8 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 9 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 11 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie | 14 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 17 |
| 1.5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse im AWG A | 17 |
| 1.5.2 Zusammenfassung der Ergebnisse im AWG B | 17 |
| 1.5.3 Zusammenfassung der Ergebnisse im AWG C | 17 |
| 1.5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse im AWG D | 20 |
| 1.5.5 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in AWG A | 32 |
| 1.5.6 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in AWG B | 32 |
| 1.5.7 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in AWG C | 32 |
| 1.5.8 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in AWG D | 36 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 43 |
| 1.6.1 Charakterisierung der Patientengruppe im AWG A | 43 |
| 1.6.2 Charakterisierung der Patientengruppe im AWG B | 44 |
| 1.6.3 Charakterisierung der Patientengruppe im AWG C | 44 |
| 1.6.4 Charakterisierung der Patientengruppe im AWG D | 44 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 51 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 56 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 8 |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 8 |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 9 |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 11 |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 13 |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 14 |
| Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie SURPASS-4..... | 18 |
| Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie; SURPASS-6; Teil-AWG d1 | 21 |
| Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie; SURPASS-6; Teil-AWG d2 | 26 |
| Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 30 |
| Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 47 |
| Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 48 |
| Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 51 |
| Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) | 53 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ADA | Anti-Arzneimittel-Antikörper (Anti-drug Antibodies) |
| AESI | Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest) |
| APPADL | Ability to Perform Physical Activities of Daily Living (Fragebogen) |
| ASK | Arzneistoffkatalog |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| AWG | Anwendungsgebiet |
| BfArM | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte |
| BMI | Body Mass Index |
| CT | Konventionelle Therapie (Conventional Therapy) |
| CV | Kardiovaskulär (Cardiovascular) |
| dL | Deziliter |
| DMP | Disease Management Programm |
| DPP-4 | Dipeptidyl-Peptidase-4 |
| DTSQ | Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (Fragebogen), status version (DTSQs) bzw. change version (DTSQc) |
| EASD | European Association for the Study of Diabetes |
| eGFR | geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate) |
| EMA | Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency) |
| EP | Endpunkt |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| EQ-5D | Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions) |
| ESRD | Nierenerkrankung im Endstadium (End Stage Renal Disease) |
| FI | Fachinformation |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GI | gastrointestinal |
| GIP | Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide) |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| GLP-1 | Glukagon-like-Peptid-1 (Glucagon-Like-Peptide-1) |
| HbA1c | glykosyliertes Hämoglobin |
| HR | Hazard Ratio |
| HRQoL | Health-Related Quality of Life |
| ICD-10-GM | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision, German Modification |
| ICT | intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Insulin Therapy) |
| IDF | International Diabetes Federation |
| IW-SP | Impact of Weight on Self Perception (Fragebogen) |
| kg | Kilogramm |
| KI | Konfidenzintervall |
| m ² | Quadratmeter |
| MCS | Mental Component Score |
| MedDRA | Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities) |
| mg | Milligramm |
| mmol | Millimol |
| n.b. | nicht berechenbar |
| NPH-Insulin | Neutrales Protamin Hagedorn-Insulin |
| NVL | Nationale Versorgungsleitlinie für Typ 2 Diabetes mellitus |
| NW | Nebenwirkung |
| OAD | orales Antidiabetikum |
| P. | Punkt |
| PCS | Physical Component Score |
| PT | Preferred Term |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| QoL | Lebensqualität (Quality of Life) |
| RR | Relatives Risiko (Relative Risk) |
| SF-36 | Short Form-36 (Fragebogen) |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SGLT 2 | Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium-Glucose Co-Transporter 2) |
| SOC | Systemorganklasse (System Organ Class) |
| SU | Sulfonylharnstoff (Sulphonylurea) |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| T2DM | Typ 2 Diabetes mellitus |
| TIA | Transitorische ischämische Attacke |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| VAS | Visuelle Analogskala |
| W | Woche |
| ZN | Zusatznutzen |
| zVT | zweckmäßige Vergleichstherapie |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|--|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Lilly Deutschland GmbH |
| Anschrift: | Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|---|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Eli Lilly Nederland B.V. |
| Anschrift: | Papendorpseweg 83 3528 BJ Utrecht Niederlande |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--|--|
| Wirkstoff: | Tirzepatid |
| Handelsname: | Mounjaro® |
| ATC-Code: | A10BX16 |
| Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer | 46179 |
| Pharmazentralnummer (PZN)* | 18863440, 18863517, 18863457, 18863523, 18863606, 18863463, 18863546, 18863486, 18863552, 18863612, 18863492, 18863569, 18863500, 18863575, 18863629 |
| ICD-10-GM-Code | E11.00, E11.01, E11.10, E11.11, E11.20, E11.30, E11.31, E11.40, E11.41, E11.50, E11.51, E11.60, E11.61, E11.72, E11.73, E11.80, E11.81, E11.90, E11.91 |
| Alpha-ID | I99060, I99061, I99062, I99190, I99063, I99008, I99067, I99066, I2101, I99010, I99009, I31253, I31254, I31255, I31256, I2102, I31260, I31262, I31261, I2104, I2103, I99175, I99240, I99192, I99191, I99011, I97996, I99012, I99013, I98000, I98001, I98003, I98002, I97997, I97998, I97999, I99208, I99205, I99206, I108222, I99207, I99088, I99090, I99020, I99021, I99022, I31300, I31301, I31302, I31303, I31305, I31307, I2117, I2118, I2119, I99209, I99210, I99024, I2114, I99023, I99091, I99018, I31308, I31309, I2121, I2120, I31310, I2115, I31319, I31320, I99215, I99216, I99217, I110901, I99096, I99097, I99025, I2122, I99028, I99026, I99027, I31321, I31322, I31323, I2123, I2126, I2124, I2125, I99218, I99293, I31324, I99288, I99098, I31325, I110903, I99224, I99225, I111717, I99113, I99029, I2127, I99032, I99030, I31341, I31342, |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| | |
|--|---|
| | I31344, I31343, I31353, I2128, I2131, I2129, I99111, I99226, I99227, I99228, I99112, I99031, I31348, I31349, I31350, I31351, I31352, I2130, I99235, I99238, I99236, I99129, I99127, I31368, I97867, I31369, I97868, I97866, I99055, I99064, I99065, I98508, I98509, I2133, I2135, I31375, I2134, I99033, I2132, I31374, I99035, I111711, I111715, I99124, I99034, I111707, I99131, I31382, I31384, I99176, I99156, I99157, I99036, I99037, I99130, I99047, I99038, I99039, I99042, I27881, I99177, I31390, I27883, I69659, I99041, I99040, I99048, I99132, I99133, I99043, I2141, I31389, I27884, I27885, I2136, I2137, I27882, I2138, I2139, I2144, I2145, I2142, I2140, I27886, I84861, I84862, I2146, I99195, I99196, I99076, I99077, I99078, I99079, I99014, I2109, I99016, I99015, I99017, I31277, I31278, I31279, I31280, I31281, I31282, I2110, I2112, I2111, I2113, I99080, I129440, I31283 |
| *Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. | |

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|
| Anwendungsgebiet laut Fachinformation | | |
| <p>Mounjaro ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend eingestelltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung</p> <ul style="list-style-type: none"> als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist, zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus. <p>Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle, sowie auf die untersuchten Populationen, sind in den Abschnitten 4.4, 4.5 und 5.1 zu finden.</p> | 15. September 2022 | siehe unten |
| Anwendungsgebiete gemäß G-BA Beratung | | |
| <p><u>Teilanwendungsgebiet a1:</u> Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u>, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.</p> | siehe oben | A |
| <p><u>Teilanwendungsgebiet a2:</u> Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u>, die mit ihrer bisherigen</p> | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|
| medikamentösen Therapie, bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben. | | |
| <p><u>Teilanwendungsgebiet b1:</u> Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u>, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht.</p> | | B |
| <p><u>Teilanwendungsgebiet b2:</u> Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u>, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht.</p> | | |
| <p><u>Teilanwendungsgebiet c1:</u> Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u>, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht.</p> | | C |
| <p><u>Teilanwendungsgebiet c2:</u> Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u>, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht.</p> | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|
| <p><u>Teilanwendungsgebiet d1:</u> Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u>, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.</p> | | D |
| <p><u>Teilanwendungsgebiet d2:</u> Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u>, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.</p> | | |
| a: Angabe „A“ bis „Z“. | | |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|--|-------------------------------|
| Kein weiteres in Deutschland zugelassenes Anwendungsgebiet | - |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b |
|------------------------|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | a1: Insulin-naive Patienten <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> nach einem blutzuckersenkenden Arzneimittel | Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> • Metformin + Sulfonylharnstoff (SU) (Glibenclamid oder Glimepirid); • Metformin + Sitagliptin, • Metformin + Empagliflozin, • Metformin + Liraglutid |
| | a2: Insulin-naive Patienten <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> nach einem blutzuckersenkenden Arzneimittel | <ul style="list-style-type: none"> • Metformin + Empagliflozin oder • Metformin + Liraglutid oder • Metformin + Dapagliflozin |
| B | b1: Insulin-naive Patienten <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> nach zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln ohne Indikation für eine Insulintherapie | <ul style="list-style-type: none"> • Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin oder • Metformin + Empagliflozin + Liraglutid |
| | b2: Insulin-naive Patienten <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> nach zwei blutzuckersenkenden | <ul style="list-style-type: none"> • Metformin + Empagliflozin + Liraglutid oder • Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b |
|--|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| | Arzneimitteln ohne Indikation für eine Insulintherapie | |
| C | c1: Insulin-naive Patienten <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> nach mind. zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln mit Indikation für eine Insulintherapie | Humaninsulin + Metformin |
| | c2: Insulin-naive Patienten <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> nach mind. zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln mit Indikation für eine Insulintherapie | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin</u> oder • <u>Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin</u> oder • Humaninsulin + Metformin + Liraglutid |
| D | d1: Insulin-erfahrene Patienten <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> nach Insulintherapie | Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. <u>intensivierte Insulintherapie [ICT]</u>) |
| | d2: Insulin-erfahrene Patienten <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> nach Insulintherapie | Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. <u>intensivierte Insulintherapie [ICT]</u>) |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> | | |

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Es hat am 11.2.2022 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema zVT stattgefunden (Beratungsanforderung 2021-B-428).

Für das AWG C (c2) werden im entsprechenden Modul 4C die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation der SURPASS-4-Studie gemäß den Vorgaben und gegenüber den zVT

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin bzw. Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin dargestellt.

Die offene Phase-III-Studie SURPASS-4 untersucht die Kombination von Tirzepatid mit 1-3 oralen Antidiabetika (OAD) (Metformin / Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (SGLT 2)-Hemmer / SU) vs. Insulin glargin mit 1-3 OAD (Metformin / SGLT 2-Hemmer / SU) bei Patienten mit T2DM und mit manifester kardiovaskulärer (CV) Erkrankung oder einem hohen Risiko für CV-Ereignisse.

Für das AWG D (d1 und d2) werden in Modul 4D die Ergebnisse der SURPASS-6-Studie gemäß den Vorgaben und gegenüber der zVT des G-BA (ICT) dargestellt.

Die SURPASS-6-Studie ist eine randomisierte, offene Phase-III-Studie, die die zusätzliche einmal wöchentliche Applikation von Tirzepatid im Vergleich zu Insulin lispro bei Patienten mit T2DM untersucht, deren T2DM mit Insulin glargin mit oder ohne Metformin nicht ausreichend kontrolliert ist.

Sowohl die SURPASS-4 als auch die SURPASS-6-Studie sind aufgrund ihres Designs und der Vergleichstherapie für die Ableitung eines Zusatznutzens (ZN) geeignet.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

1.5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse im AWG A

Durch die systematische Informationsbeschaffung konnte keine relevante Studie im AWG A identifiziert werden. Daher entfällt eine Darstellung der Ergebnisse.

1.5.2 Zusammenfassung der Ergebnisse im AWG B

Durch die systematische Informationsbeschaffung konnte keine relevante Studie im AWG B identifiziert werden. Daher entfällt eine Darstellung der Ergebnisse.

1.5.3 Zusammenfassung der Ergebnisse im AWG C

Für das AWG konnte die Studie SURPASS-4 als einzige Studie identifiziert werden, die den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien entsprach.

Bei der Studie SURPASS-4 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, multinationale, offene Studie der Phase III mit vier parallelen Behandlungsarmen (Tirzepatid 5 mg/Woche; Tirzepatid 10 mg/Woche; Tirzepatid 15 mg/Woche und Insulin glargin [U100] einmal/Tag). Die Behandlungsdauer betrug bis zu 104 Wochen. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit T2DM und hohem CV-Risiko, bei denen trotz Behandlung mit mindestens einem bis maximal drei OAD einschließlich Metformin, SGLT 2-Hemmern und/oder SU keine ausreichende glykämische Kontrolle erreicht werden konnte. Die Patienten mussten seit mindestens drei Monaten vor Visite 1 mit einer stabilen OAD-Dosis behandelt worden sein. Der HbA_{1c}-Wert betrug zu Visite 1 $\geq 7,5\%$ bis $\leq 10,5\%$, der BMI ≥ 25 kg/m². Patienten, die schon einmal mit Insulin behandelt worden waren, wurden ausgeschlossen (ausgenommen war Insulin zur Behandlung eines Gestationsdiabetes oder zur kurzzeitigen Akutbehandlung). Andere OAD als Metformin, SGLT 2-Hemmer oder SU waren in den drei Monaten vor Visite 1 nicht erlaubt.

Um einen Vergleich gemäß der Fragestellung des Teil-AWG c2 darzustellen, wurde aus der SURPASS-4-Studie eine Teilpopulation selektiert, sodass der Vergleichsarm (Insulin glargin + Metformin + Empagliflozin bzw. Dapagliflozin) der zVT für dieses Teil-AWG entspricht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Tirzepatid stellen gemäß Fachinformation (FI) die Dosierungen 5 mg, 10 mg und 15 mg empfohlene Erhaltungsdosierungen dar. Deshalb wurden im vorliegenden Dossier für alle AWG jeweils die Ergebnisse der gepoolten Tirzepatid-Studienarme als primäre Auswertung zur Ableitung des ZNs herangezogen. Dieses Vorgehen deckt sich mit früheren Verfahren zu antidiabetischen Arzneimitteln zur Ableitung des ZNs und stellt ein akzeptiertes Procedere dar.

Tabelle 1-7 fasst die Ergebnisse der Studie SURPASS-4 sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des ZN von Tirzepatid gegenüber Insulin glargin zusammen.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie SURPASS-4

| Studie Zielgröße Endpunkt | Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des ZNs |
|--|---|---------------------------------------|
| | Effektschätzer [95% KI] p-Wert | |
| SURPASS-4 | | |
| Mortalität | | |
| Gesamtüberleben | RR: 0,855 [0,196; 3,735] >0,9999 | Ein ZN ist nicht belegt. |
| Morbidität | | |
| HbA_{1c}-Wert | | |
| Änderung des HbA _{1c} -Wertes zu W 52 (%) | Differenz: -0,88 [-1,13; -0,63] <0,0001 Hedges' g: -0,96 [-1,24; -0,67] | Hinweis auf einen beträchtlichen ZN. |
| Anteil der Patienten mit HbA _{1c} -Wert ≤ 6,5% zu W 52 | RR: 1,55 [1,21; 1,99]; <0,001 | |
| Anteil der Patienten mit HbA _{1c} -Wert < 5,7% zu W 52 | RR: 6,47 [2,86; 14,67]; <0,001 | |
| Körpergewicht | | |
| Änderung des Körpergewichts zu W 52 (kg) | Differenz: -10,92 [-12,76; -9,08] <0,0001 Hedges' g: -1,65 [-1,97; -1,34] | Hinweis auf einen beträchtlichen ZN. |
| Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um 5% zu W 52 | RR: 6,03 [3,57; 10,19] <0,001 | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Studie Zielgröße Endpunkt | Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des ZNs |
|---|---|---------------------------------------|
| | Effektschätzer [95% KI] p-Wert | |
| SURPASS-4 | | |
| Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um 10% zu W 52 | RR: 26,61 [6,64; 106,61] <0,001 | |
| Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um 15% zu W 52 | n.b. 26% vs. 0% | |
| Renale Morbidität | | |
| Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr (Slope) | Differenz: 2,73 [0,76; 4,70] 0,0070 | Hinweis auf einen beträchtlichen ZN. |
| Kombinierter renaler EP ^d | HR: 0,99 [0,44; 2,24] 0,9777 | Ein ZN ist nicht belegt. |
| Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS | | |
| Anteil der Patienten, die bis W 52 eine Verbesserung auf der EQ-5D VAS erreicht haben | | Ein ZN ist nicht belegt. |
| Verbesserung um ≥ 7 P. | RR: 1,290 [0,908; 1,832] 0,1678 | |
| Verbesserung um ≥ 10 P. | RR: 1,290 [0,908; 1,832] 0,1678 | |
| Verbesserung um ≥ 15 P. | RR: 1,368 [0,802; 2,333] 0,3133 | |
| Sicherheit | | |
| Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE) | | |
| Schwere UE | RR: 1,292 [0,679; 2,460] 0,4514 | Ein ZN ist nicht belegt. |
| SUE | RR: 1,080 [0,599; 1,949] 0,8581 | Ein ZN ist nicht belegt. |
| UE, die zu einer Hospitalisierung führten | RR: 1,069 [0,555; 2,057] 0,8492 | Ein ZN ist nicht belegt. |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Studie Zielgröße Endpunkt | Tirzepatid gepoolt versus Insulin glargin | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des ZNs |
|---|---|---------------------------------------|
| | Effektschätzer [95% KI] p-Wert | |
| SURPASS-4 | | |
| UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben | RR: 1,140 [0,413; 3,146] >0,9999 | Ein ZN ist nicht belegt. |
| UE von besonderem Interesse ^a | | |
| Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker <54 mg/dL) | RR: 0,143 [0,034; 0,606] 0,0022 | Hinweis auf einen beträchtlichen ZN. |
| Nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker ≤70 mg/dL) | RR: 0,171 [0,075; 0,387] <0,0001 | Hinweis auf einen beträchtlichen ZN. |
| Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien ^b | RR: 0,114 [0,015; 0,876] 0,0116 | Hinweis auf einen geringen ZN. |
| Gesondert dargestellte MedDRA PT ^c | | |
| Gastrointestinale Ereignisse – Diarrhö – alle Schweregrade | RR: 5,131 [1,792; 14,689] 0,0006 | Hinweis auf einen geringeren Nutzen. |
| Gastrointestinale Ereignisse – Übelkeit – alle Schweregrade | RR: 8,361 [2,574; 27,157] <0,0001 | |
| Gastrointestinale Ereignisse – Erbrechen – alle Schweregrade | RR: 5,701 [1,277; 25,443] 0,0143 | |
| <p>a: Zur besseren Lesbarkeit werden nur statistisch signifikante Ergebnisse dargestellt.</p> <p>b: Ergänzend dargestellt.</p> <p>c: GI Ereignisse wurden anhand der MedDRA Preferred Terms (PT) „Diarrhö“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“ gesondert dargestellt.</p> <p>d: Neuauftreten einer Makroalbuminurie oder Reduktion der eGFR um ≥40% gegenüber Baseline oder Renaler Tod oder Nierenerkrankung im Endstadium (eGFR <15 oder Nierentransplantation oder Beginn einer chronischen Dialyse).</p> | | |

1.5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse im AWG D

Für das AWG D konnte die Studie SURPASS-6 als einzige Studie identifiziert werden, die den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien entsprach.

Bei der Studie SURPASS-6 handelte es sich um eine randomisierte, multizentrische, multinationale, offene Phase-IIIb-Studie mit vier parallelen Behandlungsarmen (Tirzepatid 5 mg/Woche, Tirzepatid 10 mg/Woche, Tirzepatid 15 mg/Woche und Insulin lispro 3x/Tag) und einer Behandlungsdauer von 52 Wochen. Die Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro, jeweils in Kombination mit Insulin glargin +/- Metformin, zu vergleichen. Eingeschlossen in die Studie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wurden Erwachsene mit T2DM, deren T2DM unter Behandlung mit Insulin glargin +/- Metformin unzureichend kontrolliert war und die seit mindestens 90 Tagen vor Visite 1 mit einem Basalinsulin (1-2-mal tgl.) und 0-2 OAD (Metformin/SU/DPP-4-Hemmer) behandelt wurden. Des Weiteren musste ein HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 11\%$ zu Visite 1 für alle Patienten vorliegen und zu Visite 5 nur bei denjenigen Patienten, die eine Optimierung ihrer Insulin glargin-Behandlung benötigten. Zu Visite 1 sollten die Patienten einen BMI von $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ und $\leq 45 \text{ kg/m}^2$ aufweisen.

Die Studie SURPASS-6 enthält sowohl Patienten des Teil-AWG d1 (ohne manifeste CV-Erkrankung) als auch des Teil-AWG d2 (mit manifester CV-Erkrankung). Bei ca. 18% aller Patienten lag eine manifeste CV-Erkrankung¹ vor.

Entsprechend der Vorgehensweise für AWG c2 wurden die Ergebnisse der gepoolten Tirzepatid-Studienarme als primäre Auswertung zur Ableitung des ZN getrennt für Patienten ohne (d1) und mit manifester CV-Erkrankung (d2) herangezogen.

Tabelle 1-8 fasst die Ergebnisse der Studie SURPASS-6 für das Teil-AWG d1 sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des ZN von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro zusammen.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie; SURPASS-6; Teil-AWG d1

| Studie Zielgröße Endpunkt | Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des ZNs |
|---|--|---------------------------------------|
| | Effektschätzer [95% KI] p-Wert | |
| SURPASS-6; Teil-AWG d1 | | |
| Mortalität | | |
| Gesamtüberleben | RR: 0,300 [0,083; 1,085] 0,0905 | Ein ZN ist nicht belegt. |
| Morbidität | | |
| HbA_{1c}-Wert | | |
| Änderung des HbA _{1c} -Wertes zu W 52 (%) | Differenz: -1,041 [-1,20; -0,89] <0,0001 Hedges' g: -0,8077 [-0,93; -0,68] | Hinweis auf einen beträchtlichen ZN. |

¹ definiert als Vorliegen mindestens eines der folgenden Merkmale zu Studienbeginn: 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Studie Zielgröße Endpunkt | Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des ZNs |
|--|---|---------------------------------------|
| | Effektschätzer [95% KI] p-Wert | |
| SURPASS-6; Teil-AWG d1 | | |
| Anteil der Patienten mit HbA _{1c} -Wert ≤6,5% zu W 52 | RR: 2,70 [2,26; 3,22] <0,001 | |
| Anteil der Patienten mit HbA _{1c} -Wert <5,7% zu W 52 | RR: 9,26 [5,05; 17,01] <0,001 | |
| Körpergewicht | | |
| Änderung des Körpergewichts zu W 52 (kg) | Differenz: -12,880 [-13,67; -12,09] <0,0001 Hedges' g: -1,9207 [-2,06; -1,78] | Hinweis auf einen beträchtlichen ZN. |
| Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥5% zu W 52 | RR: 10,99 [7,91; 15,27] <0,001 | |
| Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥10% zu W 52 | RR: 21,75 [12,04; 39,29] <0,001 | |
| Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥15% zu W 52 | RR: 70,52 [17,57; 283,03] <0,001 | |
| Renale Morbidität | | |
| Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr (Slope) | Differenz: 2,37 [0,91; 3,83] 0,0015 | Hinweis auf einen beträchtlichen ZN. |
| Kombinierter renaler EP ^d | HR: 0,68 [0,44; 1,05] 0,0816 | Ein ZN ist nicht belegt |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Studie Zielgröße Endpunkt | Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des ZNs |
|---|--|---------------------------------------|
| | Effektschätzer [95% KI] p-Wert | |
| SURPASS-6; Teil-AWG d1 | | |
| Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS | | |
| Anteil der Patienten, die bis W 52 eine Verbesserung auf der EQ-5D VAS erreicht haben | | Hinweis auf einen beträchtlichen ZN. |
| Verbesserung um ≥ 7 P. | RR: 1,509 [1,283; 1,776] <0,0001 | |
| Verbesserung um ≥ 10 P. | RR: 1,532 [1,299; 1,805] <0,0001 | |
| Verbesserung um ≥ 15 P. | RR: 1,802 [1,422; 2,285] <0,0001 | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 | | |
| Anteil Patienten, die bis W 52 eine Verbesserung auf der SF-36 erreicht haben | | Hinweis auf einen beträchtlichen ZN. |
| Verbesserung um ≥ 5 P. auf der SF-36 MCS | RR: 1,523 [1,234; 1,879] <0,0001 | |
| Verbesserung um $\geq 9,6$ P. auf der SF-36 MCS | RR: 1,590 [1,179; 2,144] 0,0027 | |
| Verbesserung um ≥ 5 P. auf der SF-36 PCS | RR: 1,455 [1,157; 1,828] 0,0015 | |
| Verbesserung um $\geq 9,7$ P. auf der SF-36 PCS | RR: 1,372 [0,942; 1,998] 0,1197 | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Studie Zielgröße Endpunkt | Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des ZNs |
|---|--|---------------------------------------|
| | Effektschätzer [95% KI] p-Wert | |
| SURPASS-6; Teil-AWG d1 | | |
| Verbesserung um ≥5,8 P. auf der Domäne Körperliche Funktionsfähigkeit | RR: 1,626 [1,234; 2,143] 0,0006 | |
| Verbesserung um ≥5,3 P. auf der Domäne Körperliche Rollenfunktion | RR: 1,450 [1,158; 1,817] 0,0012 | |
| Verbesserung um ≥5,9 P. auf der Domäne Körperlicher Schmerz | RR: 1,417 [1,146; 1,752] 0,0013 | |
| Verbesserung um ≥6,6 P. auf der Domäne Allgemeine Gesundheitswahrnehmung | RR: 1,630 [1,326; 2,004] <0,0001 | |
| Verbesserung um ≥6,5 P. auf der Domäne Vitalität | RR: 1,442 [1,118; 1,861] 0,0048 | |
| Verbesserung um ≥5,9 P. auf der Domäne Soziale Funktionsfähigkeit | RR: 1,408 [1,084; 1,830] 0,0104 | |
| Verbesserung um ≥6,9 P. auf der Domäne Emotionale Rollenfunktion | RR: 1,353 [1,091; 1,676] 0,0058 | |
| Verbesserung um ≥7,4 P. auf der Domäne Psychisches Wohlbefinden | RR: 1,326 [1,056; 1,667] 0,0153 | |
| Sicherheit | | |
| Jegliche UE | | |
| UE (schwer) | RR: 0,949 [0,671; 1,343] 0,8444 | Ein ZN ist nicht belegt |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Studie Zielgröße Endpunkt | Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des ZNs |
|---|--|---------------------------------------|
| | Effektschätzer [95% KI] p-Wert | |
| SURPASS-6; Teil-AWG d1 | | |
| SUE | RR: 0,475 [0,307; 0,733] 0,0007 | Hinweis auf einen erheblichen ZN. |
| UE, die zu einer Hospitalisierung führten | RR: 0,667 [0,411; 1,080] 0,1250 | Ein ZN ist nicht belegt |
| UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben | RR: 2,063 [1,148; 3,706] 0,0187 | Hinweis auf einen geringeren Nutzen. |
| UE von besonderem Interesse ^a | | |
| Schwere Hypoglykämien | RR: 0,091 [0,021; 0,385] <0,0001 | Hinweis auf einen erheblichen ZN. |
| Nächtliche schwere Hypoglykämien ^b | RR: 0,200 [0,044; 0,909] 0,0376 | |
| Schwere anhaltende Hyperglykämie, die einer Rescue-Therapie bedurfte | RR: 0,154 [0,035; 0,679] 0,0070 | Hinweis auf einen beträchtlichen ZN. |
| Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker <54 mg/dL) | RR: 0,184 [0,137; 0,247] <0,0001 | Hinweis auf einen beträchtlichen ZN. |
| Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker ≤70 mg/dL) | RR: 0,375 [0,320; 0,439] <0,0001 | |
| Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien ^b | RR: 0,240 [0,156; 0,369] <0,0001 | |
| Schwere gastrointestinale Ereignisse – alle Schweregrade | RR: 9,000 [2,098; 38,613] 0,0004 | Hinweis auf einen geringeren Nutzen. |
| Gesondert dargestellte MedDRA PT ^c | | |
| Gastrointestinale Ereignisse – Diarrhö – alle Schweregrade | RR: 5,333 [3,110; 9,147] <0,0001 | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Studie Zielgröße Endpunkt | Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des ZNs |
|--|--|---------------------------------------|
| | Effektschätzer [95% KI] p-Wert | |
| SURPASS-6; Teil-AWG d1 | | |
| Gastrointestinale Ereignisse – Übelkeit – alle Schweregrade | RR: 17,714 [8,345; 37,604] <0,0001 | |
| Gastrointestinale Ereignisse – Erbrechen – alle Schweregrade | RR: 14,750 [5,393; 40,342] <0,0001 | |
| a: Zur besseren Lesbarkeit werden nur statistisch signifikante Ergebnisse dargestellt. b: Ergänzend dargestellt. c: GI Ereignisse wurden anhand der MedDRA PT „Diarrhö“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“ gesondert dargestellt. d: Neuauftreten einer Makroalbuminurie oder Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline oder Renaler Tod oder Nierenerkrankung im Endstadium (eGFR <15 oder Nierentransplantation oder Beginn einer chronischen Dialyse). | | |

Tabelle 1-9 fasst die Ergebnisse der Studie SURPASS-6 für das Teil-AWG d2 sowie die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des ZN von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro zusammen.

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie; SURPASS-6; Teil-AWG d2

| Studie Zielgröße Endpunkt | Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des ZNs |
|---|--|---------------------------------------|
| | Effektschätzer [95% KI] p-Wert | |
| SURPASS-6; Teil-AWG d2 | | |
| Mortalität | | |
| Gesamtüberleben | RR: 3,729 [0,423; 32,912] 0,3716 | Ein ZN ist nicht belegt. |
| Morbidität | | |
| HbA_{1c}-Wert | | |
| Änderung des HbA _{1c} -Wertes zu W 52 (%) | Differenz: -0,849 [-1,14; -0,55] <0,0001 Hedges' g: -0,7299 [-0,99; -0,47] | Hinweis auf einen beträchtlichen ZN. |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Studie Zielgröße Endpunkt | Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des ZNs |
|--|---|--|
| | Effektschätzer [95% KI] p-Wert | |
| SURPASS-6; Teil-AWG d2 | | |
| Anteil der Patienten mit HbA _{1c} -Wert ≤6,5% zu W 52 | RR: 2,14 [1,48; 3,09] <0,001 | |
| Anteil der Patienten mit HbA _{1c} -Wert <5,7% zu W 52 | RR: n.b. (13% vs. 0%) | |
| Körpergewicht | | |
| Änderung des Körpergewichts zu W 52 (kg) | Differenz: -11,708 [-13,20; -10,21] <0,0001 Hedges' g: -1,9762 [-2,28; -1,67] | Hinweis auf einen beträchtlichen ZN. |
| Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥5% zu W 52 | RR: 9,83 [5,21; 18,56] <0,001 | |
| Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥10% zu W 52 | RR: 18,71 [6,03; 58,03] <0,001 | |
| Anteil der Patienten mit Reduktion des Körpergewichts um ≥15% zu W 52 | RR: 25,68 [3,55; 185,98] 0,001 | |
| Renale Morbidität | | |
| Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr (Slope) | Differenz: 1,55 [-1,50, 4,60] 0,3190 | Ein ZN ist nicht belegt. |
| Kombinierter renaler EP ^d | HR: 0,53 [0,22; 1,70] 0,1529 | Ein ZN ist nicht belegt. |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Studie Zielgröße Endpunkt | Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des ZNs |
|---|--|--|
| | Effektschätzer [95% KI] p-Wert | |
| SURPASS-6; Teil-AWG d2 | | |
| Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS | | |
| Anteil der Patienten, die bis W 52 eine Verbesserung auf der EQ-5D VAS erreicht haben | | Hinweis auf einen geringen ZN. |
| Verbesserung um ≥ 7 P. | RR: 1,812 [1,233; 2,663] 0,0020 | |
| Verbesserung um ≥ 10 P. | RR: 1,812 [1,233; 2,663] 0,0020 | |
| Verbesserung um ≥ 15 P. | RR: 1,989 [1,180; 3,353] 0,0086 | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels SF-36 | | |
| Anteil Patienten, die bis W 52 eine Verbesserung auf der SF-36 erreicht haben | | Hinweis auf einen beträchtlichen ZN. |
| Verbesserung um ≥ 5 P. auf der SF-36 MCS | RR: 1,448 [0,922; 2,275] 0,1091 | |
| Verbesserung um $\geq 9,6$ P. auf der SF-36 MCS | RR: 2,818 [1,242; 6,396] 0,0092 | |
| Verbesserung um ≥ 5 P. auf der SF-36 PCS | RR: 1,931 [1,163; 3,206] 0,0097 | |
| Verbesserung um $\geq 9,7$ P. auf der SF-36 PCS | RR: 1,315 [0,607; 2,851] 0,5262 | |
| Verbesserung um $\geq 5,8$ P. auf der Domäne Körperliche Funktionsfähigkeit | RR: 0,895 [0,510; 1,568] 0,7352 | |
| Verbesserung um $\geq 5,3$ P. auf der Domäne Körperliche Rollenfunktion | RR: 1,002 [0,649; 1,546] >0,9999 | |
| Verbesserung um $\geq 5,9$ P. auf der Domäne Körperlicher Schmerz | RR: 1,834 [1,152; 2,921] 0,0089 | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Studie Zielgröße Endpunkt | Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des ZNs |
|---|--|--|
| | Effektschätzer [95% KI] p-Wert | |
| SURPASS-6; Teil-AWG d2 | | |
| Verbesserung um ≥6,6 P. auf der Domäne Allgemeine Gesundheitswahrnehmung | RR: 2,994 [1,807; 4,963] <0,0001 | |
| Verbesserung um ≥6,5 P. auf der Domäne Vitalität | RR: 1,362 [0,814; 2,278] 0,2675 | |
| Verbesserung um ≥5,9 P. auf der Domäne Soziale Funktionsfähigkeit | RR: 1,494 [0,931; 2,400] 0,1001 | |
| Verbesserung um ≥6,9 P. auf der Domäne Emotionale Rollenfunktion | RR: 1,253 [0,811; 1,934] 0,3144 | |
| Verbesserung um ≥7,4 P. auf der Domäne Psychisches Wohlbefinden | RR: 2,255 [1,300; 3,908] 0,0028 | |
| Sicherheit | | |
| Jegliche UE | | |
| UE (schwer) | RR: 0,855 [0,391; 1,866] 0,8275 | Ein ZN ist nicht belegt. |
| SUE | RR: 0,829 [0,443; 1,552] 0,5849 | Ein ZN ist nicht belegt. |
| UE, die zu einer Hospitalisierung führten | RR: 1,147 [0,576; 2,287] 0,8440 | Ein ZN ist nicht belegt. |
| UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben | RR: 9,323 [1,211; 71,775] 0,0106 | Hinweis auf einen geringeren Nutzen. |
| UE von besonderem Interesse ^a | | |
| Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker <54 mg/dL) | RR: 0,186 [0,102; 0,340] <0,0001 | Hinweis auf einen beträchtlichen ZN. |
| Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker ≤70 mg/dL) | RR: 0,359 [0,259; 0,498] <0,0001 | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Studie Zielgröße Endpunkt | Tirzepatid gepoolt versus Insulin lispro | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des ZNs |
|--|--|--|
| | Effektschätzer [95% KI] p-Wert | |
| SURPASS-6; Teil-AWG d2 | | |
| Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien ^b | RR: 0,155 [0,047; 0,515] 0,0004 | |
| Gesondert dargestellte MedDRA PT ^c | | Hinweis auf einen geringeren Nutzen. |
| Gastrointestinale Ereignisse – Diarrhö – alle Schweregrade | RR: 5,128 [1,160; 22,676] 0,0203 | |
| Gastrointestinale Ereignisse – Übelkeit – alle Schweregrade | RR: 17,714 [2,407; 130,362] <0,0001 | |
| a: Zur besseren Lesbarkeit werden nur statistisch signifikante Ergebnisse dargestellt. b: Ergänzend dargestellt. c: GI Ereignisse wurden anhand der MedDRA PT „Diarrhö“, „Übelkeit“ und „Erbrechen“ gesondert dargestellt. d: Neuauftreten einer Makroalbuminurie oder Reduktion der eGFR um $\geq 40\%$ gegenüber Baseline oder Renaler Tod oder Nierenerkrankung im Endstadium (eGFR <15 oder Nierentransplantation oder Beginn einer chronischen Dialyse). | | |

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|------------------------|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | a1: Insulin-naive Patienten <u>ohne</u> <u>manifeste kardiovaskuläre</u> <u>Erkrankung nach einem</u> blutzuckersenkenden Arzneimittel | nein |
| | a2: Insulin-naive Patienten <u>mit</u> <u>manifeste kardiovaskulärer</u> <u>Erkrankung nach einem</u> blutzuckersenkenden Arzneimittel | nein |
| B | b1: Insulin-naive Patienten <u>ohne manifeste kardiovaskuläre</u> <u>Erkrankung nach zwei</u> | nein |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|--|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| | blutzuckersenkenden Arzneimitteln ohne Indikation für eine Insulintherapie | |
| | b2: Insulin-naïve Patienten <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung nach zwei</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln ohne Indikation für eine Insulintherapie | nein |
| C | c1: Insulin-naïve Patienten <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung nach mind. zwei</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln mit Indikation für eine Insulintherapie | nein |
| | c2: Insulin-naïve Patienten <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung nach mind. zwei</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln mit Indikation für eine Insulintherapie | ja |
| D | d1: Insulin-erfahrene Patienten <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> nach Insulintherapie | ja |
| | d2: Insulin-erfahrene Patienten <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> nach Insulintherapie | ja |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. | | |

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

1.5.5 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in AWG A

Durch die systematische Informationsbeschaffung konnte keine relevante Studie im AWG A identifiziert werden. Ein ZN von Tirzepatid gegenüber der zVT ist im AWG A daher nicht belegt.

1.5.6 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in AWG B

Durch die systematische Informationsbeschaffung konnte keine relevante Studie im AWG B identifiziert werden. Ein ZN von Tirzepatid gegenüber der zVT ist im AWG B daher nicht belegt.

1.5.7 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in AWG C

In der Gesamtsicht ergeben sich, basierend auf den Ergebnissen der relevanten Teilpopulation der Studie SURPASS-4 zum Vergleich von Tirzepatid gegenüber Insulin glargin, die folgenden Schlussfolgerungen zum ZN für Tirzepatid:

Mortalität

Es zeigte sich in der Studie SURPASS-4 kein statistisch signifikanter Unterschied (2,80% vs. 3,28%) zwischen Tirzepatid und Insulin glargin hinsichtlich des EP Gesamtmortalität. Allerdings war die Studie nicht für die Erfassung eines Mortalitätsunterschieds zwischen den Studienarmen ausgelegt. Hinsichtlich des EP Gesamtmortalität ist ein ZN für Tirzepatid gegenüber Insulin glargin nicht belegt.

Morbidität

HbA_{1c}-Wert

Es zeigten sich in der Studie SURPASS-4 statistisch signifikante Vorteile von Tirzepatid gegenüber Insulin glargin hinsichtlich der Änderung des HbA_{1c}-Wertes sowie des Anteils der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert <5,7% bzw. ≤6,5% erreicht haben. Der Anteil Patienten, die nach 52 Wochen unter Tirzepatid einen HbA_{1c}-Wert unterhalb der diagnostischen Schwelle (<6,5%) bzw. im normoglykämischen (<5,7%) Bereich erreichen konnten war gegenüber Insulin glargin deutlich erhöht (66,3% vs. 42,1% bzw. 33,7% vs. 5,6%) – und dies bei einem deutlich und statistisch signifikant reduzierten Hypoglykämierisiko (siehe nachfolgend).

Der HbA_{1c}-Wert ist als patientenrelevant einzustufen, weil er das Mortalitätsrisiko sowie das Risiko für Diabetes-Folgeerkrankungen wie makro- und mikrovaskuläre Komplikationen maßgeblich beeinflusst. Entsprechend wird der HbA_{1c}-Wert als eine der wichtigsten Zielgrößen in den nationalen und internationalen Leitlinien angesehen und in Zulassungsstudien als primärer EP für den Wirksamkeitsnachweis neuer Antidiabetika von der EMA anerkannt. Das Erreichen einer guten Blutzuckereinstellung hat für die Menschen mit T2DM eine zudem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

große psychologische und emotionale Bedeutung. Das BfArM sieht den medizinischen Nutzen von digitalen Gesundheitsanwendungen bereits bei einer HbA_{1c}-Reduktion von 0,5%-Punkten.

Der HbA_{1c}-Wert dient auch der Bewertung des Therapieerfolgs: Wird der HbA_{1c}-Zielwert nicht erreicht, soll die Therapiestrategie intensiviert und die antidiabetische Medikation geändert werden.

Die Patientenrelevanz des EP HbA_{1c} wird noch erhöht, wenn eine effektive glykämische Kontrolle unter Vermeidung von Nebenwirkungen (NW), insbesondere von Hypoglykämien, erreicht werden kann. Moderne Antidiabetika wie z.B. GLP-1-Rezeptoragonisten erfüllen diese Anforderungen, in dem sie den Blutzucker effektiv senken und dabei keine substanzeigenen Hypoglykämien verursachen.

Für den EP HbA_{1c}-Wert ergibt sich daher ein **beträchtlicher ZN** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Körpergewicht

In der Studie SURPASS-4 zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Tirzepatid gegenüber Insulin glargin hinsichtlich der Reduktion des Körpergewichts. Die mit Tirzepatid behandelten Patienten konnten zu Woche 52 gegenüber Patienten, die Insulin glargin erhielten, deutlich häufiger klinisch relevante Reduktionen ihres Körpergewichts in Höhe von 5% (72,0% vs. 11,9%), 10% (48,0% vs. 1,8%) oder sogar 15% (26,0% vs. 0,0%) erzielen – und dies unter Berücksichtigung der hier betrachteten Therapiesituation mit insulinpflichtigen Patienten, bei denen in der Regel eine Gewichtszunahme zu erwarten ist.

Das Körpergewicht bzw. dessen Reduktion stellt einen patientenrelevanten EP bei der Nutzenbewertung in der Indikation T2DM dar. Adipositas per se ist eine eigenständige chronische Erkrankung, die mit eingeschränkter Lebensqualität (QoL) und erhöhten Risiken für Folge- und Begleiterkrankungen einhergeht. Im DMP für T2DM wird für Patienten mit Übergewicht eine Gewichtsreduktion zur Verbesserung der Glukosekontrolle und Senkung von CV-Risiken empfohlen. Bei der Wahl der medikamentösen Therapie des T2DM sollen entsprechende Wirkstoffe bevorzugt werden.

Eine Gewichtsreduktion bei Menschen mit T2DM und Übergewicht bzw. Adipositas verbessert die Blutzuckereinstellung, senkt die Gesamtmortalität und das Risiko für makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen sowie für nahezu alle Diabetes-bezogenen Komorbiditäten inkl. maligner Erkrankungen. Zudem kann eine Gewichtsreduktion prinzipiell zu einer Remission des Diabetes führen. Des Weiteren steigert eine Gewichtsreduktion die durch die Grunderkrankung eingeschränkte QoL der Betroffenen und verbessert die Therapieadhärenz. Dies kann zu einer besseren Erreichung der Therapieziele bei Patienten mit T2DM beitragen. Insbesondere eine Gewichtsreduktion von mindestens 5% ist mit den oben genannten positiven Auswirkungen assoziiert. Dementsprechend erachtet das BfArM die Gewichtsreduktion als patientenrelevant.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den EP Körpergewicht ergibt sich daher ein **beträchtlicher ZN** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Renale Morbidität

Unter Tirzepatid zeigte sich in der Studie SURPASS-4 gegenüber Insulin glargin ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der renalen Morbidität, gemessen mittels der Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr (Slope). Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses des kombinierten renalen EP zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Insulin glargin.

Für den EP Renale Morbidität ergibt sich daher ein **beträchtlicher ZN** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Die morbiditätsbezogenen Vorteile von Tirzepatid spiegeln sich zudem in numerischen Vorteilen hinsichtlich des Anteils Patienten wider, die eine klinisch relevante Verbesserung bei patientenberichteten EP (Gesundheitszustand [EQ-5D VAS]; Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens [APPADL]; Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung [IW-SP]; Therapiezufriedenheit [DTSQ]) erreicht haben.

Sicherheit

Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien

In der Studie SURPASS-4 zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Tirzepatid gegenüber Insulin glargin hinsichtlich nicht schwerer symptomatischer bestätigter Hypoglykämien (Blutzucker <54 mg/dL bzw. ≤70 mg/dL) sowie hinsichtlich nächtlicher nicht-schwerer symptomatischer bestätigter Hypoglykämien. Schwere Hypoglykämien traten nicht auf. Das Risiko für nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien konnte somit, je nach Operationalisierung (Blutzucker <54 mg/dL: 1,87% vs. 13,11%; RR: 0,143 [0,034; 0,606]; p=0,0022 / Blutzucker ≤70 mg/dL: 5,61% vs. 32,79%; RR: 0,171 [0,075; 0,387]; p<0,0001 / nächtlich: 0,93% vs. 8,20%; RR: 0,114 [0,015; 0,876]; p=0,011), unter Tirzepatid gegenüber Insulin glargin um bis zu 89% reduziert werden.

Speziell Patienten mit CV-Vorerkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für posthypoglykämische CV-Episoden wie Angina pectoris und akutes Koronarsyndrom. Daher sollen laut aktuellen Praxisleitlinien Hypoglykämien bei Patienten mit CV-Vorerkrankung unbedingt vermieden werden, da sie einen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) haben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die EP Nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker <54 mg/dL bzw. ≤70 mg/dL) sowie Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien ergibt sich daher ein **beträchtlicher ZN** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

*Gastrointestinale (GI) Ereignisse**GI Ereignisse (hier: Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen)*

Weiterhin zeigten sich, erwartungsgemäß aufgrund des Wirkmechanismus von Tirzepatid, statistisch signifikante Nachteile gegenüber Insulin glargin hinsichtlich der für die vorliegende Nutzenbewertung gesondert dargestellten GI Ereignisse (MedDRA Preferred Terms, PT) Diarrhö (16,82% vs. 3,28%; RR: 5,131 [1,792; 14,689]; p=0,0006), Übelkeit (20,56% vs. 2,46%; RR: 8,361 [2,574; 27,157]; p<0,0001) und Erbrechen (9,35% vs. 1,64%; RR: 5,701 [1,277; 25,443]; p=0,0143) (jeweils alle Schweregrade). Diese waren zudem die einzigen PTs, bei denen statistisch signifikante Unterschiede zu verzeichnen waren.

Die im gepoolten Tirzepatid-Studienarm aufgetretenen gesondert dargestellten GI Ereignisse (Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen) waren überwiegend milden Schweregrads. Für diese 3 Ereignisse ergaben sich keinerlei Auffälligkeiten bzw. statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Analysen zu schweren oder schwerwiegenden Ereignissen (SUE). Auch für das AESI schwere GI Ereignisse ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Der FI kann entnommen werden, dass, basierend auf sieben abgeschlossenen Phase-III-Studien, diese GI Reaktionen meist leicht oder moderat waren, häufiger während einer Dosissteigerung auftraten und mit der Zeit abnahmen. Im EPAR werden die GI UE als von geringer Bedeutung angesehen, da sie meist nur vorübergehend auftreten und durch Dosisanpassung kontrolliert werden können. In der Gesamtsicht ist die Dauer der aufgetretenen GI Ereignisse vor dem Hintergrund der chronischen Natur des T2DM und damit langfristigen Therapiedauer zu bewerten. Zudem zeigten sich keine negativen Auswirkungen auf die in der Studie erhobenen patientenberichteten EP.

Für den EP GI Ereignisse - bestehend aus den gesondert dargestellten Ereignissen Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen (jeweils alle Schweregrade) - ergibt sich ein **geringerer Nutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Weitere UE von besonderem Interesse

Bezüglich der ansonsten untersuchten UE zeigten sich keinerlei Auffälligkeiten. Dies war ebenso der Fall bezüglich schwerer CV-Ereignisse, für die die Studie SURPASS-4 allerdings weder bezüglich Patientenzahl noch Studiendauer gepowert war. Unter Berücksichtigung der Gesamtpopulation der Studie SURPASS-4 zeigte sich jedoch ein numerischer Vorteil für das Auftreten schwerer CV-Ereignisse (HR: 0,74 [0,51; 1,08]).

Fazit

Die unter Tirzepatid aufgetretenen GI-Ereignisse rechtfertigen in der Gesamtsicht keine Herabstufung des Ausmaßes des ZNs in der Kategorie nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere NW, zumal diese nur vorübergehend auftraten und einem fortwährenden Vorteil hinsichtlich eines reduzierten Hypoglykämierisikos gegenüber zu stellen sind. Diesbezüglich ist ebenfalls zu berücksichtigen, dass Hypoglykämien bei Patienten mit CV-Vorerkrankung laut aktuellen Praxisleitlinien unbedingt vermieden werden sollen. Für den EP UE ergibt sich daher ein **beträchtlicher ZN** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Gesamtschau des ZNs

In der Gesamtschau ergibt sich damit ein Hinweis auf einen **beträchtlichen ZN** von Tirzepatid gegenüber Insulin glargin bei Insulin-naiven Erwachsenen mit T2DM mit manifester CV-Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht (Teilpopulation c2).

Für Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne manifeste CV-Erkrankung (Teilpopulation c1), liegen keine Daten gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT vor. Ein ZN für diese Teilpopulation konnte daher nicht nachgewiesen werden.

1.5.8 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in AWG D

In der Gesamtsicht ergeben sich, basierend auf den Ergebnissen der Studie SURPASS-6 (Patienten ohne manifeste CV-Erkrankung [Teil-AWG d1] bzw. Patienten mit manifester CV-Erkrankung [Teil-AWG d2]) zum Vergleich von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro, die folgenden Schlussfolgerungen zum ZN für Tirzepatid:

Mortalität

Es zeigte sich in der Studie SURPASS-6 weder für das Teil-AWG d1 noch für d2 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tirzepatid und Insulin lispro hinsichtlich des EP Gesamtmortalität. Hinsichtlich des EP Gesamtmortalität ist ein ZN für Tirzepatid gegenüber Insulin lispro nicht belegt.

Morbidität

HbA_{1c}-Wert

Es zeigten sich in der Studie SURPASS-6 für die Teil-AWG d1 und d2 statistisch signifikante Vorteile von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro hinsichtlich der Änderung des HbA_{1c}-Wertes sowie des Anteils der Patienten, die einen HbA_{1c}-Wert <5,7% bzw. ≤6,5% erreicht haben. Der Anteil Patienten, die nach 52 Wochen unter Tirzepatid einen HbA_{1c}-Wert unterhalb der diagnostischen Schwelle (<6,5%) bzw. im normoglykämischen (<5,7%) Bereich erreichen konnten war gegenüber Insulin lispro deutlich erhöht – und dies bei einem deutlich und statistisch signifikant reduzierten Hypoglykämierisiko. Des Weiteren konnten ca. 14% bzw. 10% der Tirzepatid-Patienten (Teil-AWG d1 bzw. d2) die Behandlung mit Insulin glargin beenden.

Zur Patientenrelevanz des EP HbA_{1c}-Wert siehe Seite 32.

Für den EP HbA_{1c}-Wert ergibt sich daher für die Teil-AWG d1 und d2 jeweils ein **beträchtlicher ZN** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Körpergewicht

In der Studie SURPASS-6 zeigten sich für die Teil-AWG d1 und d2 statistisch signifikante Vorteile von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro hinsichtlich der Reduktion des Körpergewichts. Die mit Tirzepatid behandelten Patienten konnten zu Woche 52 gegenüber Patienten, die Insulin lispro erhielten, deutlich häufiger signifikante und klinisch relevante Reduktionen ihres Körpergewichts erzielen – und dies unter Berücksichtigung der hier betrachteten Therapiesituation mit insulinpflichtigen Patienten, bei denen in der Regel eine Gewichtszunahme zu erwarten ist.

Zur Patientenrelevanz des EP Körpergewicht siehe Seite 33.

Für den EP Körpergewicht ergibt sich daher für die Teil-AWG d1 und d2 jeweils ein **beträchtlicher ZN** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Renale Morbidität

Unter Tirzepatid zeigte sich in der Studie SURPASS-6 gegenüber Insulin lispro für das Teil-AWG d1 ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der renalen Morbidität, gemessen mittels der Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr (Slope). Für das Teil-AWG d2 zeigte sich bezüglich der Rate der Änderung der eGFR gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr (Slope) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tirzepatid und Insulin lispro.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses des kombinierten renalen EP zeigte sich für die Teil-AWG d1 und d2 kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Insulin lispro.

Für den EP Renale Morbidität ergibt sich daher für das Teil-AWG d1 ein **beträchtlicher ZN** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS

Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für die Teil-AWG d1 und d2 hinsichtlich des Anteils Patienten, die eine klinisch relevante Verbesserung ihres Gesundheitszustands, gemessen mittels EQ-5D VAS, erzielt haben. Die Vorteile ergaben sich für alle untersuchten Relevanzschwellen in Höhe von 7, 10 und 15 Punkten. Die Wahrscheinlichkeit eine Verbesserung des Gesundheitszustands zu erzielen, war für das Teil-AWG d1 im Tirzepatid-Arm um bis zu ca. 80% höher gegenüber Patienten unter Insulin lispro (Verbesserung um ≥ 15 Punkte auf der EQ-5D VAS) und für das Teil-AWG d2 um bis zu ca. 99%.

Auch für die ergänzend betrachteten morbiditäts-bezogenen patientenberichteten EP (Fähigkeit zur Teilnahme an Aktivitäten des täglichen Lebens mittels APPADL, Einfluss des Körpergewichts auf die Selbstwahrnehmung mittels IW-SP) zeigten sich für Tirzepatid statistisch signifikante bzw. numerische Vorteile gegenüber Insulin lispro.

Für den EP Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS ergibt sich daher für das Teil-AWG d1 ein **beträchtlicher ZN** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Für den EP Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS ergibt sich daher für das Teil-AWG d2 ein **geringer ZN** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Unter Tirzepatid zeigten sich gegenüber Insulin lispro für die Teil-AWG d1 und d2 statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der HRQoL gemessen mittels SF-36. Sowohl im Teil-AWG d1 als auch in d2 konnten signifikant mehr Patienten unter Tirzepatid eine Verbesserung der HRQoL erzielen (jeweils Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte auf der SF-36 MCS). Ebenso zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Tirzepatid gegenüber Insulin lispro für sämtliche (d1) bzw. mehrere (d2) der zugrundeliegenden Domänen.

Patienten mit Diabetes mellitus haben gegenüber Patienten ohne Diabetes eine schlechtere QoL. Zudem weisen Patienten mit Diabetes ein erhöhtes Risiko für Depressions-bezogene Symptome auf, die wiederum die QoL negativ beeinflussen können. Der Erhalt und die Wiederherstellung der QoL stellen daher laut NVL und Praxisleitlinien eines der Ziele der Diabetestherapie dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den EP HRQoL gemessen mittels SF-36 ergibt sich daher für die Teil-AWG d1 und d2 ein **beträchtlicher ZN** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Sicherheit

Jegliche UE

Auf Ebene der Gesamtraten der UE zeigte sich für das Teil-AWG d1 ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro bezüglich SUE. Das Risiko für das Auftreten eines SUE konnte unter Tirzepatid mehr als halbiert werden (4,79% vs. 10,10%; RR: 0,475 [0,307; 0,733]; p=0,0007). Für den EP SUE ergibt sich daher ein **erheblicher ZN** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Für das Teil-AWG d2 zeigte sich auf Ebene der Gesamtraten der UE kein statistisch signifikanter Unterschied von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro.

Demgegenüber ergab sich für die Teil-AWG d1 (5,65% vs. 2,74%; RR: 2,063 [1,148; 3,706]; p=0,0187) und d2 (7,52% vs. 0,81%; RR: 9,323 [1,211; 71,775]; p=0,0106) bezüglich UE, die zum Behandlungsabbruch führten, ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro. Die Behandlungsabbrüche waren für das Teil-AWG d1 im Wesentlichen auf Ereignisse der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ zurückzuführen. Für das Teil-AWG d2 zeigten sich diesbezüglich keine Auffälligkeiten bei bestimmten SOC bzw. PT. Die doppelte Betrachtung von sowohl UE, die den Gastrointestinaltrakt betreffen als auch von UE, die zum Behandlungsabbruch führten, führt dabei zu einer Überschätzung von Schadensaspekten. Dies ist bei der Saldierung des ZNs entsprechend zu berücksichtigen. Ungeachtet dessen zeigten sich trotz der unter Tirzepatid gegenüber Insulin lispro häufigeren UE, die zum Behandlungsabbruch führten, keine Nachteile bei patientenberichteten EP zu Morbidität und HRQoL. Für den EP UE, die zum Behandlungsabbruch führten, ergibt sich für beide Teil-AWG d1 und d2 ein **geringerer Nutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

UE von besonderem Interesse

Nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien und schwere Hypoglykämien

Unter Tirzepatid zeigten sich gegenüber Insulin lispro für die Teil-AWG d1 und d2 statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich nicht schwerer symptomatischer bestätigter Hypoglykämien (Blutzucker <54 mg/dL bzw. ≤70 mg/dL) und nächtlicher nicht-schwerer symptomatischer bestätigter Hypoglykämien. Das Risiko einer nicht schweren symptomatischen bestätigten Hypoglykämie war für Patienten unter Tirzepatid gegenüber Patienten unter Insulin lispro sowohl für das Teil-AWG d1 (Blutzucker <54 mg/dL: 7,88% vs. 42,81%; RR: 0,184 [0,137; 0,247]; p<0,0001 / Blutzucker ≤70 mg/dL 23,80% vs. 63,53%; RR: 0,375 [0,320;

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

0,439]; $p < 0,0001$) als auch für das Teil-AWG d2 (Blutzucker < 54 mg/dL: 8,27% vs. 44,35%; RR: 0,186 [0,102; 0,340]; $p < 0,0001$ / Blutzucker ≤ 70 mg/dL: 8,27% vs. 44,35%; RR: 0,186 [0,102; 0,340]; $p < 0,0001$) deutlich reduziert. Ebenso zeigten sich hinsichtlich nächtlicher nicht-schwerer symptomatischer bestätigter Hypoglykämien statistisch signifikante Vorteile von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro für das Teil-AWG d1. Das Risiko für nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien konnte somit, je nach Operationalisierung, unter Tirzepatid gegenüber Insulin lispro um bis zu 82% reduziert werden.

Weiterhin zeigten sich für das Teil-AWG d1 statistisch signifikante Unterschiede zu Gunsten von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro bezüglich schwerer Hypoglykämien (0,34% vs. 3,77%; RR: 0,091 [0,021; 0,385]; $p < 0,0001$) und nächtlicher schwerer Hypoglykämien (0,34% vs. 1,71%; RR: 0,200 [0,044; 0,909]; $p = 0,0376$). Das Risiko eine schwere Hypoglykämie zu erleiden, konnte mit Tirzepatid gegenüber Insulin lispro um bis zu 91% reduziert werden. Für das Teil-AWG d2 zeigte sich bezüglich schwerer Hypoglykämien (0% vs. 2,42%) und nächtlicher schwerer Hypoglykämien (0% vs. 0,81%) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tirzepatid und Insulin lispro.

Die Minimierung von NW (z. B. schwere Hypoglykämien) der Diabetestherapie stellt eines der Ziele der Diabetestherapie dar, da sie einen Einfluss auf die HRQoL haben, und die Angst vor Hypoglykämien das Sozialleben und die Therapieadhärenz beeinträchtigt. Schwere Hypoglykämien stellen ein für die hiervon betroffenen Patienten einschneidendes Ereignis dar, da sie nicht ohne die Hilfe Dritter behandelbar und unmittelbar lebensbedrohlich sind. Sie erhöhen das allgemeine Mortalitäts- und CV-Risiko, können zu muskuloskelettalen Verletzungen nach Krämpfen führen und sind mit einem erhöhten Sturzrisiko sowie mit Angst und Depressionen assoziiert.

Für die EP Nicht schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dL bzw. ≤ 70 mg/dL) sowie Nächtliche nicht-schwere symptomatische bestätigte Hypoglykämien ergibt sich daher für die Teil-AWG d1 und d2 ein **beträchtlicher ZN** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Für die EP schwere Hypoglykämien und nächtliche schwere Hypoglykämien ergibt sich in der Gesamtsicht für das Teil-AWG d1 ein **erheblicher ZN** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Schwere anhaltende Hyperglykämien

Für das Teil-AWG d1 ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro bezüglich schwerer anhaltender Hyperglykämien, die einer Rescue-Therapie bedurften (0,34% vs. 2,23%; RR: 0,154 [0,035; 0,679]; $p = 0,0070$). Für den EP Schwere anhaltende Hyperglykämien ergibt sich daher ein **beträchtlicher ZN** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Für das Teil-AWG d2 zeigte sich bezüglich schwerer anhaltender Hyperglykämien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tirzepatid und Insulin lispro (RR: 0,932 [0,059; 14,745]; $p > 0,9999$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*(Schwere) Gastrointestinale Ereignisse*

Weiterhin zeigten sich, erwartungsgemäß aufgrund des Wirkmechanismus von Tirzepatid, statistisch signifikante Nachteile (3,08% vs. 0,34%; RR: 9,000 [2,098; 38,613]; p=0,0004) für das Teil-AWG d1 gegenüber Insulin lispro hinsichtlich schwerer GI Ereignisse (AESI „Schwere GI Ereignisse“). Für das Teil-AWG d2 ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (0,75% vs. 0,00%; RR: 2,798 [0,115; 68,040]; p>0,9999) zwischen Tirzepatid gegenüber Insulin lispro hinsichtlich schwerer GI Ereignisse (AESI „Schwere GI Ereignisse“).

Unter GI Ereignisse fallen insbesondere die Ereignisse Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen (MedDRA PT), die für die vorliegende Nutzenbewertung gesondert dargestellt wurden. Diesbezüglich ergaben sich für das Teil-AWG d1 statistisch signifikante Nachteile von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro bezüglich Diarrhö (13,70% vs. 2,57%; RR: 5,333 [3,110; 9,147]; p<0,0001), Übelkeit (21,23% vs. 1,20%; RR: 17,714 [8,345; 37,604]; p<0,0001) und Erbrechen (10,10% vs. 0,68%; RR: 14,750 [5,393; 40,342]; p<0,0001). Für das Teil-AWG d2 ergaben sich statistisch signifikante Nachteile von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro bezüglich Diarrhö (8,27% vs. 1,61%; RR: 5,128 [1,160; 22,676]; p=0,0203) und Übelkeit (14,29% vs. 0,81%; RR: 17,714 [2,407; 130,362]; p<0,0001).

Die im Tirzepatid-Studienarm aufgetretenen GI Ereignisse waren überwiegend milden Schweregrads. Die gesondert dargestellten GI Ereignisse (MedDRA PT Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen) der gepoolten Tirzepatid-Studienarme bildeten sich bei über 90% der Patienten wieder zurück und traten im Median über 3-4 Tage hinweg auf. Zudem zeigten sich keine negativen Auswirkungen auf die in der Studie erhobenen patientenberichteten EP.

Für den EP GI Ereignisse ergibt sich für die Teil-AWG d1 und d2 ein **geringerer Nutzen** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Weitere UE von besonderem Interesse

Bezüglich der ansonsten untersuchten UE zeigten sich für die Teil-AWG d1 und d2 keinerlei Auffälligkeiten.

Fazit

Die unter Tirzepatid aufgetretenen GI Ereignisse rechtfertigen in der Gesamtsicht keine Herabstufung des Ausmaßes des ZNs in der Kategorie der NW, zumal diese nur vorübergehend auftraten und einem fortwährenden Vorteil hinsichtlich eines reduzierten Risikos für nicht schwere (für die Teil-AWG d1 und d2) und schwere (Teil-AWG d1) Hypoglykämien gegenüberzustellen sind. Insbesondere zu berücksichtigen sind zudem die statistisch signifikanten Vorteile hinsichtlich SUE für das Teil-AWG d1.

Für den EP UE ergibt sich daher ein **beträchtlicher ZN** von Tirzepatid gegenüber der zVT.

Gesamtschau des Zusatznutzens

In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen **beträchtlichen ZN** von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro bei Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit T2DM ohne manifeste CV-Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (Teil-AWG d1).

Ebenso ergibt sich in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen **beträchtlichen ZN** von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro bei Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit T2DM mit manifester CV-Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (Teil-AWG d2).

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Gemäß Zulassung ist Tirzepatid angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend eingestelltem T2DM als Ergänzung zu Diät und Bewegung

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

Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle, sowie auf die untersuchten Populationen, sind in den Abschnitten 4.4, 4.5 und 5.1 zu finden.

Hieraus bzw. gemäß G-BA Beratung ergeben sich die nachfolgend aufgeführten AWG.

1.6.1 Charakterisierung der Patientengruppe im AWG A

Die Zielpopulation für das AWG A umfasst die folgenden Patientenpopulationen:

- Teil-AWG a1: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne manifeste CV-Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.
- Teil-AWG a2: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit manifester CV-Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.

1.6.2 Charakterisierung der Patientengruppe im AWG B

Die Zielpopulation für das AWG B umfasst die folgenden Patientenpopulationen:

- Teil-AWG b1: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne manifeste CV-Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht.
- Teil-AWG b2: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit manifester CV-Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht.

1.6.3 Charakterisierung der Patientengruppe im AWG C

Die Zielpopulation für das AWG C umfasst die folgenden Patientenpopulationen:

- Teil-AWG c1: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM ohne manifeste CV-Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht.
- Teil-AWG c2: Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit manifester CV-Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie, bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht.

1.6.4 Charakterisierung der Patientengruppe im AWG D

Die Zielpopulation für das AWG D umfasst die folgenden Patientenpopulationen:

- Teil-AWG d1: Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne manifeste CV-Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.
- Teil-AWG d2: Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit manifester CV-Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Therapeutischer Bedarf

Es besteht bei T2DM-Patienten der höheren BMI-Kategorien ein besonders hoher therapeutischer Bedarf für wirksame und nicht-invasive antidiabetische Therapien, die eine relevante Gewichtsabnahme mit guter Diabeteseinstellung im normoglykämischen Bereich bewirken und somit die Diabetes- und Adipositas-assoziierte Morbidität und Mortalität reduzieren sowie zu einer Verbesserung der QoL beitragen können.

Prävalenzen des T2DM sowie der Adipositas

Insgesamt gab es in Deutschland im Jahr 2015 etwa 7 Millionen dokumentierte T2DM-Patienten, für das Jahr 2021 wird von 8,5 Millionen ausgegangen, für 2040 werden basierend auf Modellierungen 11,5 Millionen T2DM-Patienten erwartet. Beim T2DM stellt Adipositas einen bedeutenden Risikofaktor für Folge- und Begleiterkrankungen, diabetesassoziierte Komorbiditäten und CV-Mortalität dar. Jedoch kann bereits eine 5-10%ige Gewichtsreduktion diese Situation deutlich verbessern. Allerdings erzielen auch unter optimalen Voraussetzungen einer klinischen Studie ein Drittel der Probanden nicht einmal eine 5%ige Gewichtsabnahme und der Gewichtserhalt nach einer Diät gilt generell als schwierig.

Verfehlen individueller Therapieziele

Im globalen Kontext wird über alle Therapiestadien hinweg nur eine **unzureichende glykämische Kontrolle** erreicht. Nach Angaben der IDF erfüllen nur 20% der Patienten alle empfohlenen Zielwerte. Nach weiteren Quellen erzielen weltweit 40-60% der T2DM-Patienten lediglich eine suboptimale glykämische Kontrolle. Der Anteil der Patienten, die den HbA_{1c}-Zielwert <7% erreichen, konnte bisher trotz der breiten Auswahl an T2DM-Therapieoptionen nicht substanziell gesteigert werden und auch unter Insulin-Therapie verfehlen bis zu drei Viertel der Patienten ihr glykämisches Ziel.

Ein wesentlicher Treiber für die **Gewichtszunahme** bei T2DM ist die erhöhte endogene Insulinsekretion im Rahmen der Insulinresistenz bei T2DM bzw. die ggfs. exogene Applikation des gewichtsfördernden Hormons. Hinsichtlich des Gewichtsmanagements wird etwa die Hälfte der Patienten unzureichend behandelt, obwohl sich eine Gewichtsreduktion nicht nur positiv auf die glykämische Kontrolle auswirken kann, sondern auch auf die physische Aktivität und die QoL. In Verbindung mit neuen Behandlungsoptionen sollte der Fokus der T2DM-Therapie neu justiert werden, hin zu einer Adipositas-einbeziehenden Therapie. Das Erreichen eines substanziellen Gewichtsverlustes von idealerweise >15% sollte als primäres initiales Therapieziel für einen wesentlichen Teil der T2DM Patienten angestrebt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch als Folge der unzureichenden Gewichtskontrolle leiden T2DM-Patienten unter einer **beeinträchtigten QoL**. Die QoL von T2DM-Patienten zu erhalten bzw. wiederherzustellen ist somit ein weiteres Therapieziel, das bislang nicht zufriedenstellend adressiert wurde.

Häufigkeit der T2DM-Folgekomplikationen

Die Indikationen T2DM und Adipositas haben eine große Schnittmenge an Folgekomplikationen, deren Risikofaktoren durch das Vorliegen der Erkrankungen signifikant erhöht ist. Besonders für CV-Erkrankungen sind sowohl Diabetes mellitus als auch Adipositas starker und unabhängige Risikofaktoren. Trotz der begleitenden Behandlung mit CV-Medikamenten unterschiedlicher Wirkmechanismen leidet die Mehrzahl der T2DM-Patienten unter CV-Folgekomplikationen. Schwere CV-Ereignisse wie Myokardinfarkt und Schlaganfall sind nach wie vor die häufigste Todesursache bei T2DM. Folglich besteht weiterhin Bedarf an Therapien, die das Risiko (schwerer) CV-Ereignisse reduzieren. Dabei spielt sowohl die antihyperglykämische Therapie als auch der kardioprotektive Ansatz eine wichtige Rolle. Eine gute glykämische Kontrolle reduziert sowohl das Risiko für Makro- als auch für Mikroangiopathien, die als unabhängige Risikofaktoren für CV-Erkrankungen gelten.

T2DM-Therapie bei eingeschränkter Nierenfunktion

Die medikamentöse Therapie von Patienten mit Niereninsuffizienz stellt eine große Herausforderung dar. Es besteht ein therapeutischer Bedarf an Arzneimitteln, die bei T2DM-Patienten mit Niereninsuffizienz angewendet werden können, idealerweise keine Dosisanpassung in Abhängigkeit der Nierenfunktion erfordern und keine Hypoglykämien induzieren.

Verursachte direkte und indirekte Kosten

Ein unkontrollierter T2DM ist mit der Entwicklung von Komplikationen assoziiert, was in einer erhöhten wirtschaftlichen Belastung des Gesundheitssystems resultiert. Die Folgeerkrankungen des T2DM verursachen hierbei ca. 75% der direkten Kosten und nur der geringere Kostenanteil ist den Arzneimittelkosten und der Diabetestherapie zuzuordnen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tirzepatid

Tirzepatid weist einen zweifach positiven Effekt auf, indem es bei T2DM-Patienten eine Senkung des Blutzuckers in den normoglykämischen Bereich und eine deutliche Gewichtsreduktion bewirkt. Als erste T2DM-Therapie hat Tirzepatid das Potential, einen gewichtsreduzierenden Effekt zu erzielen, der nahe an der Effektivität der metabolischen Chirurgie liegt. Zudem zeigt sich unter Tirzepatid eine starke HbA_{1c}-Reduktion bei geringem Hypoglykämie-Risiko. Folglich können mehr T2DM-Patienten mit Tirzepatid ihre individuellen Ziele bzgl. Gewichts- und HbA_{1c}-Reduktion erreichen und so nicht nur ihr Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko reduzieren, sondern auch ihre QoL deutlich verbessern. Dies betrifft insbesondere adipöse Patienten, für die eine Gewichtsabnahme indiziert ist und denen aktuell nur mit einer invasiven Behandlung (metabolischen Chirurgie) geholfen werden kann.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im aktuellen ADA/EASD Consensus-Statement wird der GIP / GLP-1-Rezeptoragonist Tirzepatid als erstem Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse dabei eine sehr hohe Effektivität bezüglich der glykämischen Kontrolle, eine hohe Wirksamkeit bezüglich der Gewichtsreduktion und ein niedriges Risiko von Hypoglykämien bescheinigt und Tirzepatid daher bereits im Therapiealgorithmus entsprechend aufgeführt.

In der Gesamtschau zeigt sich Tirzepatid als effektive bislang medikamentös nicht erreichte gewichtsreduzierende antidiabetische Therapie mit geringem Hypoglykämie-Risiko. Auch bei adipösen Menschen mit T2DM kann mit Tirzepatid eine relevante Gewichtsreduktion erzielt und dadurch die Prognose für diese Patienten verbessert werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|------------------------|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | a1: Insulin-naive Patienten <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung nach einem</u> blutzuckersenkenden Arzneimittel | 334.000 - 437.000 |
| | a2: Insulin-naive Patienten <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung nach einem</u> blutzuckersenkenden Arzneimittel | 205.000 - 308.000 |
| B | b1: Insulin-naive Patienten <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung nach zwei</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln ohne Indikation für eine Insulintherapie | 42.000 - 54.000 |
| | b2: Insulin-naive Patienten <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung nach zwei</u> blutzuckersenkenden | 25.000 - 38.000 |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| | Arzneimitteln ohne Indikation für eine Insulintherapie | |
| C | c1: Insulin-naive Patienten <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung nach mind. zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln mit Indikation für eine Insulintherapie</u> | 186.000 - 243.000 |
| | c2: Insulin-naive Patienten <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung nach mind. zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln mit Indikation für eine Insulintherapie</u> | 114.000 - 172.000 |
| D | d1: Insulin-erfahrene Patienten <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung nach Insulintherapie</u> | 344.000 - 451.000 |
| | d2: Insulin-erfahrene Patienten <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung nach Insulintherapie</u> | 211.000 - 318.000 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | |

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|------------------------|--|--|--------------------------|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | a1: Insulin-naive Patienten <u>ohne manifeste</u> | Zusatznutzen konnte nicht nachgewiesen werden. | | 334.000 - 437.000 |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|------------------------|--|--|--------------------------|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| | <u>kardiovaskuläre Erkrankung nach einem</u> blutzuckersenkenden Arzneimittel | | | |
| | a2: Insulin-naive Patienten <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung nach einem</u> blutzuckersenkenden Arzneimittel | Zusatznutzen konnte nicht nachgewiesen werden. | | 205.000 - 308.000 |
| B | b1: Insulin-naive Patienten <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung nach zwei</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln ohne Indikation für eine Insulintherapie | Zusatznutzen konnte nicht nachgewiesen werden. | | 42.000 - 54.000 |
| | b2: Insulin-naive Patienten <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung nach zwei</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln ohne Indikation für eine Insulintherapie | Zusatznutzen konnte nicht nachgewiesen werden. | | 25.000 - 38.000 |
| C | c1: Insulin-naive Patienten <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung nach mind. zwei</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln mit | Zusatznutzen konnte nicht nachgewiesen werden. | | 186.000 - 243.000 |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|---|---|--------------------------|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| | Indikation für eine Insulintherapie | | | |
| | c2: Insulin-naive Patienten <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung nach mind. zwei</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln mit Indikation für eine Insulintherapie | c2: Insulin-naive Patienten <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung nach mind. zwei</u> blutzuckersenkenden Arzneimitteln mit Indikation für eine Insulintherapie | beträchtlich | 114.000 - 172.000 |
| D | d1: Insulin-erfahrene Patienten ohne <u>manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> nach Insulintherapie | d1: Insulin-erfahrene Patienten ohne <u>manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> nach Insulintherapie | beträchtlich | 344.000 - 451.000 |
| | d2: Insulin-erfahrene Patienten <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> nach Insulintherapie | d2: Insulin-erfahrene Patienten <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> nach Insulintherapie | beträchtlich | 211.000 - 318.000 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | | | |

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| Jahrestherapiekosten Tirzepatid | | |
| Jahrestherapiekosten mittels einer Spanne anhand der niedrigsten (5 mg) sowie der höchsten Erhaltungsdosierung (15 mg) | | 2.979,70€ - 3.994,64€ |
| Jahrestherapiekosten der Kombinationspartner von Tirzepatid je Anwendungsgebiet | | |
| A | a1: Insulin-naive Patienten <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> nach einem blutzuckersenkenden Arzneimittel | 26,16€ - 253,21€ (Untergrenze: Glibenclamid; Obergrenze: Empagliflozin) |
| | a2: Insulin-naive Patienten <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> nach einem blutzuckersenkenden Arzneimittel | 33,35€ - 883,67€ (Untergrenze: Metformin; Obergrenze: Dapagliflozin) |
| B | b1: Insulin-naive Patienten <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> nach zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln ohne Indikation für eine Insulintherapie | 131,04€ - 353,25€ (Untergrenze: Metformin + Sitagliptin; Obergrenze: Metformin + Empagliflozin) |
| | b2: Insulin-naive Patienten <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> nach zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln ohne Indikation für eine Insulintherapie | 286,56€ - 983,71€ (Untergrenze: Metformin + Empagliflozin; Obergrenze: Metformin + Dapagliflozin) |
| C | c1: Insulin-naive Patienten <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> | 579,61€ - 1.456,19€ (Untergrenze: Humaninsulin) |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| | nach mind. zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln mit Indikation für eine Insulintherapie | (NPH-Insulin); Obergrenze: Metformin + Humaninsulin (NPH-Insulin)) |
| | c2: Insulin-naive Patienten <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> nach mind. zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln mit Indikation für eine Insulintherapie | 579,61€ - 1.456,19€ (Untergrenze: Humaninsulin (Mischinsulin); Obergrenze: Metformin + Humaninsulin (Mischinsulin)) |
| D | d1: Insulin-erfahrene Patienten <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> nach Insulintherapie | 579,80€ – 1.456,19€ (Untergrenze: Humaninsulin (CT, Mischinsulin); Obergrenze: Metformin + Humaninsulin (CT, Mischinsulin)) |
| | d2: Insulin-erfahrene Patienten <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> nach Insulintherapie | 579,80€ - 1.456,73€ (Untergrenze: Humaninsulin (CT, Mischinsulin); Obergrenze: Metformin + Humaninsulin (CT, Mischinsulin)) |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | |

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------|---|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | a1: Insulin-naive Patienten <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> nach einem blutzuckersenkenden Arzneimittel | <p>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metformin + SU (Glibenclamid oder Glimepirid); • Metformin + Sitagliptin, • Metformin + Empagliflozin, • Metformin + Liraglutid | alle Patienten im Teil-AWG a1 | 59,51€ - 2.021,17€ (Untergrenze: Metformin + Glibenclamid; Obergrenze: Metformin + Liraglutid) |
| | a2: Insulin-naive Patienten <u>mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung</u> nach einem blutzuckersenkenden Arzneimittel | <ul style="list-style-type: none"> • Metformin + Empagliflozin oder • Metformin + Liraglutid oder • Metformin + Dapagliflozin | alle Patienten im Teil-AWG a2 | 286,56€ - 2.021,17€ (Untergrenze: Metformin + Empagliflozin; Obergrenze: Metformin + Liraglutid) |
| B | b1: Insulin-naive Patienten <u>ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung</u> nach | <ul style="list-style-type: none"> • Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin oder • Metformin + Empagliflozin + Liraglutid | alle Patienten im Teil-AWG b1 | 384,25€ - 2.274,38€ (Untergrenze: Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin; Obergrenze: |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------|---|---|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| | zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln ohne Indikation für eine Insulintherapie | | | Metformin + Empagliflozin + Liraglutid) |
| | b2: Insulin-naive Patienten <u>mit manifester kardiovaskulärer</u> Erkrankung nach zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln ohne Indikation für eine Insulintherapie | <ul style="list-style-type: none"> • Metformin + Empagliflozin + Liraglutid oder • Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid | alle Patienten im Teil-AWG b2 | 2.207,69€ - 2.904,84€ (Untergrenze: Metformin + Empagliflozin + Liraglutid; Obergrenze: Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid) |
| C | c1: Insulin-naive Patienten <u>ohne manifeste kardiovaskuläre</u> Erkrankung nach mind. zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln mit Indikation für eine Insulintherapie | Humaninsulin + Metformin | alle Patienten im Teil-AWG c1 | 613,15€ - 1.456,73€ |
| | c2: Insulin-naive Patienten <u>mit</u> | <ul style="list-style-type: none"> • Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin oder | alle Patienten im Teil-AWG c2 | 866,36€ - 3.377,86€ (Untergrenze: |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|---|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| | <p><u>manifeste</u> <u>kardiovaskulärer</u> <u>Erkrankung</u> nach mind. zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln mit Indikation für eine Insulintherapie</p> | <ul style="list-style-type: none"> Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin oder Humaninsulin + Metformin + Liraglutid | | <p>Metformin + Empagliflozin + Humaninsulin (NPH-Insulin); Obergrenze: Metformin + Liraglutid + Humaninsulin (NPH-Insulin))</p> |
| D | <p>d1: Insulin-erfahrene Patienten <u>ohne</u> <u>manifeste</u> <u>kardiovaskuläre</u> <u>Erkrankung</u> nach Insulintherapie</p> | <p>Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])</p> | <p>alle Patienten im Teil-AWG d1</p> | <p>613,15€ - 2.584,25€ (Untergrenze: Metformin + Mischinsulin; Obergrenze: Metformin + Dulaglutid + Humaninsulin (CT, Mischinsulin))</p> |
| | <p>d2: Insulin-erfahrene Patienten <u>mit</u> <u>manifeste</u> <u>kardiovaskulärer</u> <u>Erkrankung</u> nach Insulintherapie</p> | <p>Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])</p> | <p>alle Patienten im Teil-AWG d2</p> | <p>613,15€ - 3.377,86€ (Untergrenze: Metformin + Mischinsulin; Obergrenze: Metformin + Humaninsulin (CT, Mischinsulin) + Liraglutid)</p> |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> | | | | |

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

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

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 5, 10 oder 15 mg.

Die Höchstdosis beträgt 15 mg einmal wöchentlich.

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

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

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

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

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Mounjaro wird subkutan in Bauch, Oberschenkel oder Oberarm injiziert.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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