

Gemeinsame Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Tirzepatid (Diabetes mellitus Typ 2)

Projektnummer IQWiG A23-112

IQWiG Bericht vom 07.02.2024

Einleitung: Der duale GIP/GLP-1-Rezeptoragonist Tirzepatid

Die Therapie des Typ-2-Diabetes (T2D) mit GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1RA) hat im letzten Jahrzehnt zunehmend an Bedeutung gewonnen und ist mittlerweile in den internationalen Leitlinien der amerikanischen und der europäischen Diabetesgesellschaft, der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie und den Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), fest verankert [1-4]. GLP-1RA stimulieren bei Hyperglykämie die endogene Insulinsekretion und tragen so zur Normalisierung der Plasmaglukose bei, ohne selbst Hypoglykämien auszulösen. Darüber hinaus führen GLP-1RA zu einer Körpergewichtsabnahme und zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks. Einige GLP-1RA haben zudem in kardiovaskulären Sicherheitsstudien Vorteile bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte gezeigt. Aus diesem Grund sind diese GLP-1RA in den Leitlinien für Menschen mit T2D und kardiovaskulärer Vorerkrankung schon direkt bei Diagnosestellung mit Beginn einer Metformin-Therapie empfohlen. Auch bei zusätzlichen Therapiezielen, wie Hypoglykämie-Vermeidung und Gewichtsreduktion, werden GLP-1RA bei Menschen mit T2D empfohlen. Damit ist der Stellenwert und die Indikation einer Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes in den Leitlinien erst zu einem späteren Zeitpunkt im Verlauf der Erkrankung vorgesehen, zumal es keinen Nachweis gibt, dass eine Insulintherapie zu einer kardiovaskulären Risikoreduktion führt. Auch in der Therapie der Adipositas können GLP-1RA mit entsprechend der Zulassung eingesetzt werden und sind hier gut wirksam mit einem zu erwartenden Gewichtsverlust von 10-15% des Körpergewichts [1,5].

Die Pathophysiologie des T2D und auch der Adipositas sind komplex und individuell heterogen, so dass Therapieansätze mit mehreren Ansatzpunkten und Wirkmechanismen attraktiv erscheinen. So könnten gleichzeitig mehrere metabolische Stoffwechselwege im Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel beeinflusst werden und auch die Appetitregulation und der Ener-

giehaushalt zusätzlich reguliert werden. Eine gleichzeitige Gabe von GLP-1 mit anderen Peptidhormonen zusammen hat am Beispiel einer Kombination von GLP-1 und GIP auch synergistische Effekte auf die Insulinsekretion und auf die Hemmung der Glucagonsekretion gezeigt. Kombinationen der Gabe von GLP-1 und Glucagon zeigten eine besonders ausgeprägte Gewichtsreduktion von ca. 20% des Körpergewichts und mehr. Insgesamt ist die Entwicklungen im Bereich der Inkretinforschung sind rasant. So sind duale Agonisten ("Twinkretine") z.T. bereits etabliert, andere duale Agonisten noch in Entwicklung und auch Triagonisten sind in der Pipeline [5,6].

Beim Menschen sind GLP-1 und Glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) die beiden wichtigsten sogenannten Inkretinhormone, die nach einer Mahlzeit physiologischerweise freigesetzt werden und die zusammen für etwa 70% der postprandialen Insulinsekretion verantwortlich sind. GIP und GLP-1 haben eine Ähnlichkeit in ihrer Peptidsequenz, binden jedoch an unterschiedliche spezifische Rezeptoren. Experimente mit gleichzeitiger Gabe von GLP-1 und GIP haben gezeigt, dass die insulinotrope und damit glukosesenkende Wirkung durch die Gabe beider Hormone gesteigert werden kann und synergistische Effekte bestehen. Aus diesen Überlegungen heraus wurde der GIP/GLP-1-Doppelagonist Tirzepatid zur Therapie des T2D und der Adipositas entwickelt [5-8].

Tirzepatid (LY3298176) ist ein synthetisches Peptid mit einer Länge von 39 Aminosäuren und einer Aminosäuresequenz, die sich an der GIP-Sequenz orientiert. Über eine Fettsäureseitenkette mit 20 Kohlenstoffatomen bindet Tirzepatid an Albumin. Hierdurch hat Tirzepatid nach subkutaner Injektion eine Halbwertszeit von ca. 5 Tagen, so dass für einen therapeutischen Einsatz einmal wöchentliche Gaben erfolgen können. Präklinische Untersuchungen und frühe klinische Studien im Phase 1 und Phase 2 Programm haben eine sehr ausgeprägte Senkung der Glykämieparameter und eine Abnahme des Körpergewichts gezeigt. Das Nebenwirkungsprofil mit hauptsächlich gastrointestinalen Nebenwirkungen (v.a. Übelkeit, Nausea) und dessen Ausprägung sind mit dem der schon zugelassenen GLP-1RA vergleichbar. Es wurde daraufhin ein großes klinisches Studienprogramm für die Phase 3 aufgebaut, in dem die klinische Wirksamkeit, Sicherheit und auch die kardiovaskulären Outcomes mit Tirzepatid untersucht wurden.

Das Tirzepatid Studienprogramm zur Wirksamkeit und Sicherheit bei T2D "SURPASS" umfasst 6 weltweit aufgelegte Studien, 2 Studien In Japan, eine weitere asiatische Studie sowie eine kardiovaskuläre Sicherheitsstudie bei T2D, in der die glykämische Wirksamkeit neben anderen

Endpunkten sowie die Sicherheit in unterschiedlichen Stadien des T2D untersucht wurde. In diesen Studien wurde Tirzepatid in drei Dosierungen (5 mg, 10 mg und 15 mg jeweils einmal wöchentlich subkutan) entweder gegenüber Plazebo oder gegenüber anderen Diabetesmedikamenten im Direktvergleich untersucht. In all diesen Studien zeigte Tirzepatid eine sehr ausgeprägte und dosisabhängige langanhaltende Senkung des HbA1c, die stärker ausgeprägt war, als bei den Vergleichssubstanzen. Auch in den Studien, bei denen GLP-1RA in den Vergleichsarmen gegeben wurde, war die beobachtete HbA1c-Senkung und Gewichtsreduktion stärker ausgeprägt als unter GLP-1RA Therapie. Insgesamt wurde eine deutlich höhere Rate an Diabetesremissionen, definiert als ein HbA1c <5,7%, unter der Therapie mit Tirzepatid vor allem in den Dosierungen 10 mg und 15 mg einmal wöchentlich im Vergleich zu den Vergleichstherapien beobachtet. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tirzepatid zur Therapie der Adipositas wurde im "SURMOUNT" Studienprogramm untersucht. Tirzepatid wurde zur Therapie des T2D und auch zur Therapie der Adipositas von den Zulassungsbehörden FDA und EMA zugelassen. Die Ergebnisse der ergebnisgetriebenen kardiovaskulären Sicherheitsstudie SURPASS CVOT bei T2D, deren Rekrutierung abgeschlossen ist, werden spätestens 2025 erwartet [5,9].

"Medizinischer Standard" der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

Die medikamentöse Therapie des T2D ist eine Stufentherapie, die Patienten-orientiert und Evidenz-basiert umgesetzt werden soll. Die diesbezüglich jährlich aktualisierten Praxisempfehlungen der DDG sowie die gemeinsamen Empfehlungen der europäischen (EASD) und amerikanischen (ADA) Diabetes-Gesellschaften [2,3], sind entsprechend in den Empfehlungen des "medizinischen Standards" der ADA 2024 [4] und in der Nationalen Versorgungsleitlinie zur Therapie des T2D [1] aufgenommen und weitergeführt worden und werden im Folgenden kurz zusammengefasst.

Metformin ist weiterhin in der Regel Therapie der ersten Wahl. Die bevorzugte Empfehlung für eine weitere Medikation nach Metformin in der Stufentherapie richtet sich nach dem Patientenprofil und der vorliegenden Evidenz. Konkret heißt dies, dass auf diese Weise Daten kardiovaskulärer Endpunktstudien (CVOT/ Cardiovascular Outcome Trial) in die klinische Praxis translatiert und implementiert werden. Die Patientenpopulationen, die in den CVOTs eingeschlossen wurden, werden bei der Empfehlung reflektiert. Dementsprechend werden bevorzugt GLP-1RA oder SGLT2-Inhibitoren bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD / Atherosclerotic Cardiovascular Disease) unabhängig vom Ausgangs-

HbA1c empfohlen. Es wird dann der spezifische Wirkstoff der jeweiligen Substanzklasse gewählt, der in einer CVOT positive bzw. kardioprotektive Ergebnisse hatte und in dem jeweiligen Gesundheitssystem auch zugelassen ist. Auch in die Empfehlungen der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) sind die umfangreichen Daten aus großen kardiovaskulären Endpunktstudien der letzten Jahre mit neuen antidiabetisch wirksamen Substanzen eingeflossen und haben zu einer neuen und konkreteren Positionierung von Metformin und kardioprotektiven blutzuckersenkenden Medikamenten bei Patienten mit Diabetes mellitus und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko geführt [10].

Der neue Algorithmus zur blutzuckersenkenden Therapie bei medikamentös unbehandelten Patienten mit T2D sieht – unabhängig vom HbA1c-Wert – zunächst eine Kategorisierung des Patienten entsprechend des kardiovaskulären Risikos vor. Patienten mit Atherosklerose-assoziiierter kardiovaskulärer Erkrankung oder hohem/sehr hohem Risiko sollten als Klasse Ia-Empfehlung einen SGLT2i oder einen GLP1-RA erhalten [2-4,10].

Zum Dossier des pU

Der pU hat ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tirzepatid eingereicht, das in der herkömmlichen, bisher bewährten Struktur analog den bisherigen Verfahren aufgebaut ist und auch auf einer früheren Beratung des G-BA basiert. Demnach sind 8 unterschiedliche Anwendungsgebiete mit entsprechenden Patientengruppen berücksichtigt:

Fragestellung	Indikation ^a für Erwachsene mit T2D (zusätzlich zu Diät & Bewegung) ohne ausreichende Glykämiekontrolle	zweckmäßige Vergleichstherapie laut G-BA	Studie
1	Insulin-Naive <u>ohne</u> manifeste CVD, add on zu 1 blutzuckersenkendem 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"> • MET + SU (Glibenclamid oder Glimepirid)^b, 	

		<ul style="list-style-type: none"> • MET + Sita, • MET + Empa, • MET + Lira 	
2	Insulin-Naive <u>mit</u> manifester CVD, add on zu 1 blutzuckersenkendem Arzneimittel	<ul style="list-style-type: none"> • MET + Empa, oder • MET + Lira, oder • MET + Dapa 	
3	Insulin-Naive <u>ohne</u> manifeste CVD, add on zu 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln, ohne Indikation für Insulintherapie	<ul style="list-style-type: none"> • MET + Empa + Sita, oder • MET + Empa + Lira 	
4	Insulin-Naive <u>mit</u> manifester CVD, add on zu 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln, ohne Indikation für Insulintherapie	<ul style="list-style-type: none"> • MET + Empa + Lira, oder • MET + Dapa + Lira 	
5	Insulin-Naive <u>ohne</u> manifeste CVD, add on zu >2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln, & Indikation für Insulintherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Insulin^c + MET 	
6	Insulin-Naive <u>mit</u> manifester CVD, add on zu >2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln, & Indikation für Insulintherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Insulin^c + MET + Empa, oder • Insulin^c + MET + Dapa, oder • Insulin^c + MET + Lira 	SURPASS-4 [11]
7	Insulin-Erfahrene <u>ohne</u> manifeste CVD	<ul style="list-style-type: none"> • Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + MET oder Dula bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])^c 	SURPASS-6 [12]
8	Insulin-Erfahrene <u>mit</u> manifester CVD	<ul style="list-style-type: none"> • Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + MET oder Empa oder Lira oder Dapa bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])^c 	SURPASS-6 [12]

MET = Metformin; SU = Sulfonylharnstoff; CVD+ = kardiovaskulär Vorerkrankte; Dapa Dapagliflozin, Dula = Dulaglutid, Empa = Empagliflozin, Lira = Liraglutid, Sita = Sitagliptin;

^a = jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung laut G-BA;

^b = Es kommen für Fragestellung 1 die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar und wird daher in Studien, gemäß bisherigen Beschlüssen im Bereich Diabetes mellitus Typ 2, als Komparator akzeptiert.

^c = Die Indikationsstellung für eine Insulintherapie sollte sorgfältig geprüft werden. Eine Insulintherapie wird gemäß Leitlinie bei Nicht-Erreichen des individuellen Therapieziels trotz Intensivierung mit anderen Antidiabetika empfohlen, sowie bei metabolischen Entgleisungen, bei Gabe von diabetogenen Medikamenten (z. B. Glukokortikoide), bei stark eingeschränkter Nierenfunktion. Bei Patientinnen und Patienten, die Insulin erhalten, sollte regelmäßig geprüft werden, ob die Indikation für eine Insulintherapie noch besteht bzw. ob ggf. eine De-Eskalation der Insulintherapie möglich und angezeigt ist. Für Insulin-Analoga bestehen nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder Vor- noch Nachteile gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich harter Endpunkte zu Insulin-Analoga vor. Bei der Nutzenbewertung wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulin-Analoga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulin-Analoga auf Humaninsulin gegeben ist. Der Zulassungsstatus der Insulinanaloga ist zu berücksichtigen. Studienergebnisse sind auf mögliche Effektmodifikationen durch die Art der eingesetzten Insuline zu untersuchen, sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt wurden. Bei Insulin glargin handelt es sich um ein Insulinanalogon, das zwar nicht explizit als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, aber es wird dennoch unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage als geeigneter Komparator akzeptiert.

CT: konventionelle Therapie; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierte Insulintherapie;

Den Indikationsgebieten sind zwei RCTs für die Fragestellungen 6-8 als Evidenz-basierte Grundlage zugeordnet, die zur Nutzenbewertung dienen sollten, für die Fragestellungen 1-5 legt der pU keine passenden Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vor. Zusammenfassend sieht der pU einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tirzepatid gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT in der Fragestellung 6 auf dem Boden der Daten der SURPASS-4-Studie bei Insulin-naiven Typ-2-Diabetespatienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung, die mit zwei oder mehr blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Glykämiekontrolle aufweisen und eine Indikation für eine Insulintherapie haben [11]. Als Belege für den Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen weist der pU bei den patientenrelevanten Morbiditäts-Endpunkten der SURPASS-4 Studie auf die deutlich ausgeprägteren Senkungen des HbA1c, des Körpergewichts und der

renalen Morbidität durch Tirzepatid hin. Bei den Sicherheitsendpunkten zeigen sich signifikante Vorteile hinsichtlich nicht schwerer symptomatischer bestätigter Hypoglykämien (Blutzucker <54 mg/dL bzw. ≤70 mg/dL) sowie hinsichtlich nächtlicher nicht-schwerer symptomatischer bestätigter Hypoglykämien im Vergleich zu einer Insulintherapie. Schwere Hypoglykämien traten unter Tirzepatid nicht auf. Auch die zu Beginn einer Therapie häufig auftretenden transienten gastrointestinalen Nebenwirkungen schmälern nach Beurteilung des pU den beträchtlichen Zusatznutzen in Zusammenschau nicht. Für die Fragestellungen 1-5 beansprucht der pU keinen Zusatznutzen.

Zur Nutzenbewertung des IQWiG

Das IQWiG berücksichtigt in seiner Nutzenbewertung die im Dossier des pU eingereichten Studien SURPASS-4 und SURPASS-6 für die Fragestellungen 6-8 in keiner Weise, da angeblich keine Festlegung „patientenindividueller“ Therapieziele in diesen Studien vorgenommen seien. Dies gilt insbesondere für patientenindividuelle HbA1c-Zielwerte. Das IQWiG bemängelt hier besonders das angeblich einheitlich normnahe Glykämieziel für die Blutzuckereinstellung im Rahmen der SURPASS-4- und SURPASS-6 Studien, das zwischen 100-125 mg/dL betragen sollte. Das IQWiG stellt ferner die Indikation für eine Insulintherapie in der SURPASS-4 Studie für die Indikation 6 (s. obige Tabelle) in Frage und weist darauf hin, dass die Indikation zu einer Insulintherapie kein explizites Einschlusskriterium der Studie SURPASS-4 gewesen sei. Nach Einschätzung des IQWiG sei es daher unklar, ob für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bereits alle medikamentösen Maßnahmen außer Insulin ausgeschöpft waren. Daher besteht nach Auffassung des IQWiG Unsicherheit, ob die vom pU vorgelegte Teilpopulation die Kriterien für Fragestellung 6 erfüllt.

Darüber hinaus geht das IQWiG davon aus, dass die Patientenpopulation mit hohem kardiovaskulären Risiko oder kardiovaskulärer Vorerkrankung nicht sachgerecht antidiabetisch mit GLP-1RA oder SGLT-2-Inhibitoren (SGLT-2i) in der SURPASS-6 Studie behandelt wurde, da zum einen die Therapie mit einem GLP-1RA im Rahmen dieser Studie ausgeschlossen war und zum anderen SGLT-2i nur als Notfalltherapie bei schwerer anhaltender Hyperglykämie, während des Safety Follow-up oder bei dauerhaftem Abbruch der Studienmedikation eingesetzt werden durften.

In allen acht in der Nutzenbewertung definierten Indikationen sieht das IQWiG daher keine Belege für einen Zusatznutzen, da keinerlei Studien zur Beantwortung der acht Fragestellungen vorlägen.

Stellungnahme zu den Bewertungen des IQWiG

Aus Sicht der an dieser Stellungnahme beteiligten Fachgesellschaften und Verbände liegt in Form der mehrarmigen und vergleichenden Studien SURPASS-4 und SURPASS-6 sehr gut beurteilbare und relevante Evidenz für eine Nutzenbewertung vor. Daher kann es aus Sicht der Stellungnehmer zu einer Studien-basierten, lückenlosen und abschließenden Nutzenbewertung von Tirzepatid in der Behandlung des T2D kommen. Insbesondere die Populationen mit T2D und CVD, die schon mit mehr als zwei antidiabetische Medikamenten behandelt werden, und die bereits insulinbehandelten Populationen mit oder ohne CVD werden in den beiden Studien SURPASS 4 und 6 explizit adressiert. Beide Studien wurden mit den Zulassungsbehörden FDA und EMA geplant, konzeptionell durch ein unverbindliches Beratungsgespräch mit dem GBA ausgetauscht und das jeweilige Studienprotokoll wurde dann nach üblichem wissenschaftlichem Standard für Zulassungsstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit eines neuen Diabetesmedikamentes aufgelegt.

IQWiG Kritikpunkt: Nicht berücksichtigte patientenindividuelle Glykämieziele in SURPASS-4 und SURPASS-6

Beide Studien haben, wie für solche Zulassungsstudien üblich, als primären Wirksamkeitsendpunkt die Veränderung des HbA1c zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung zum Studienanfang und dem Studienende. In solchen Studien gibt es stets ein festgelegtes Titrationsprotokoll für die antidiabetische Therapie und insbesondere für Insulin, um bei der Auswertung der Studie die Wirksamkeit eines neuen Medikamentes mit der herkömmlichen Therapie verlässlich vergleichen zu können. In besonderen Fällen kann in solchen Studien auch nach Entscheidung durch Behandler und Studienteilnehmer medizinisch begründet bei unerwünschten Wirkungen (z.B. auch Hypoglykämien) vom festgelegten Titrationsschema abgewichen werden. Die Glykämieziele der beiden o.g. SURPASS Studien entsprachen einer leitliniengerechten Therapie bei der in die Studien eingeschlossenen Patientenpopulation, wie sie von vielen internationalen Diabetesgesellschaften wie der ADA und der EASD entsprechend einer individualisierten Behandlung empfohlen wird und entsprach auch der NVL zur Therapie des Typ-2-

Diabetes. Zudem sollte laut Studienprotokoll die Insulindosierung explizit individuell angepasst werden. Die Diabetestherapie in beiden Studien konnte also durchaus "patientenindividuell" angepasst werden. Da Tirzepatid selbst kein intrinsisches Hypoglykämierisiko aufweist, lässt sich ein patientenindividueller HbA1c-Zielwert auch nicht begründen, da es keine Population gibt, die bei fehlendem Hypoglykämierisiko nicht von einem normnahen HbA1c profitieren würde. Die Empfehlung in der NVL zu einem "Ziel-Korridor" für das HbA1c sollte insbesondere der Vermeidung eines Hypoglykämierisikos Rechnung tragen. Die historisch alte Vorstellung, dass ein höherer HbA1c-Wert eine Schutzfunktion haben könnte (vor allem vor Hypoglykämien bei Hochrisikopatienten mit T2D und CVD), verfängt nicht, solange nicht schwer steuerbare Hypoglykämie-auslösende Medikamente wie Sulfonylharnstoffe als Therapie eingesetzt werden oder kein auf Hypoglykämiesicherheit ausgelegtes Insulintitrationsprotokoll vorliegt. Diese beiden Umstände treffen auf die beiden SURPASS Studien nicht zu.

Die IQWiG-Forderung nach patientenindividuellen Glykämiezielen, die weder medizinisch begründet, noch explizit mit konkreten Zielwerten in der NVL aufgeführt ist, würde mehrarmige Studien notwendig machen. Damit wäre die etablierte Standardtherapie nicht mehr ausreichend valide abgebildet, und die Rekrutierung geeigneter und repräsentativer Kohorten wäre kaum möglich. Ebenso wäre eine wirkliche Vergleichbarkeit therapeutischer Moleküle für einen wirklichen Nutzen nicht möglich. Hinzu kommt, dass die geforderte "patientenindividuelle" Therapie in multinationalen weltweit durchgeführten Studien schwer umsetzbar sein wird und kaum noch doppelblind prospektiv randomisiert organisiert werden kann. Auch die Auswertung der einzelnen Studienarme mit "patientenindividueller Therapie" am Ende des Studienverlaufs birgt methodische und statistische Probleme.

Das IQWiG ist hier in seiner methodischen Bewertung im Vergleich zu früheren Bewertungsverfahren auch nicht konsistent. In der Nutzenbewertung von Dulaglutid im Jahr 2020 wurde die AWARD-7 Studie seinerzeit als Studie in die Nutzenbewertung vom IQWiG eingeschlossen, obwohl sie vergleichbare Titrationsprotokolle in den jeweiligen Studienarmen aufweist und obwohl das Methodenpapier zur Nutzenbewertung des IQWiG in diesem Punkt zwischenzeitlich nicht geändert wurde [13-15].

[IQWiG Kritikpunkt: Nicht leitliniengerechte antidiabetische Therapie mit GLP-1RA oder SGLT-2i in SURPASS-6](#)

Das IQWiG kritisiert, dass in der SURPASS-6 Studie bei der Studienpopulation, die schon eine CVD oder ein sehr hohes CV-Risiko aufweist, als antidiabetische Therapie GLP-1RA nicht eingesetzt wurden und auch SGLT-2i als antidiabetische Therapie nicht allen Studienteilnehmern angeboten wurde. GLP-1RA haben einen sehr ähnlichen Wirkmechanismus wie Tirzepatid. Letzteres stimuliert, wie GLP-1RA den GLP-1 Rezeptor und hat darüber hinaus noch eine stimulierende Wirkung auf den GIP Rezeptor. Medizinisch ist daher das Ausschlusskriterium einer GLP-1RA Therapie in der SURPASS-6 Studie nachvollziehbar und wissenschaftlich gut begründet. Der Anteil der Studienteilnehmenden in der SURPASS-6 Studie, die einen SGLT-2i als antidiabetische Begleittherapie erhielten, entsprach dem "standard of care" der Zeitspanne in der die Studie geplant und durchgeführt wurde. Die mittlerweile zusätzlichen vorteilhaften Daten zu Dapagliflozin und Empagliflozin bezüglich Effekten bei Herzinsuffizienz und chronischer Nierenerkrankung waren zum damaligen Zeitpunkt der Studienplanung noch nicht in dem jetzt vorliegenden Umfang veröffentlicht und auch noch nicht in den jetzt gültigen Leitlinien berücksichtigt. Zudem wurde das Design der SURPASS-6 Studie bei der Beratung zwischen pU und G-BA im Vorfeld besprochen. Wir möchten an dieser Stelle hervorheben, dass diese Studie vor allem zur Beurteilung für die Nutzenbewertung von Tirzepatid im Rahmen des AM-NOG aufgelegt wurde. Dies begrüßen wir grundsätzlich sehr, denn es zeigt dass der pU sich den Besonderheiten einer Nutzenbewertung in Deutschland stellt. Daher wäre es für den Gesamtprozess aus unserer Sicht wünschenswert, wenn diese Studiendaten dann zumindest ergebnisoffen berücksichtigt werden würden und nicht aus formalen Gründen, die man hinterfragen kann (siehe oben), seitens des IQWiG abgelehnt werden.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der beiden SURPASS-Studien kommen wir zur Einschätzung, dass ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Tirzepatid bei den Studienpopulationen der Fragestellungen 6-8 für diese Morbiditätsendpunkte besteht. Dies begründet sich:

- In der signifikant stärkeren HbA1c-Senkung durch Tirzepatid im Vergleich zur antidiabetischen zVT
- einer deutlich höheren Rate an Diabetesremissionen mit einem HbA1c <5,7%,
- einem Vorteil bei der Sicherheit, d.h. Inzidenz von Hypoglykämien im Tirzepatid-Arm in der SURPASS-4 Studie, und
- einem signifikant niedrigeren Insulinbedarf bei Tirzepatid-Therapie

- sowie der ausgeprägten Gewichtsabnahme.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Für die Nutzenbewertung von Tirzepatid in der Therapie des T2D sind die Studie SURPASS-4 und SURPASS-6 aus unserer Sicht zur Nutzenbewertung geeignet und sollten unbedingt berücksichtigt werden. Es ist aus unserer Sicht nicht begründet und auch nicht akzeptabel, dass das IQWiG in der Nutzenbewertung keine einzige Studie für die Beurteilung von Tirzepatid heranzieht. Aus klinisch wissenschaftlicher Sicht sind die beiden Studien methodisch unzweifelhaft aufgebaut und durchgeführt. Aus unserer Sicht wirft die fehlende Berücksichtigung der Studien im Nutzenbewertungsverfahren durch das IQWiG auch ethische Fragen auf: Die Durchführung klinischer Studien setzt voraus, dass Studienteilnehmende sich freiwillig für eine Studie zur Verfügung stellen, dass medizinisches Personal durch die Studiendurchführung gebunden ist und weltweit durchgeführte Zulassungsstudien einen hohen Ressourcenverbrauch haben. Diese Punkte werden durch das Vorgehen des IQWiG nicht gewürdigt und missachten den Grundsatz, vorhandene Daten und vorhandene Evidenz bestmöglich auszuwerten und zu berücksichtigen.

Die vom IQWiG in diesem Verfahren geforderte "patientenindividuelle Therapie" (ohne prozedurale transparente Berücksichtigung im IQWiG-Methodenpapier, wie denn dies gemacht werden soll) sehen die Unterzeichner sehr kritisch. Grundsätzlich sind die Fachgesellschaften der Unterzeichner immer bereit, hierzu eine Diskussion zur Methodik der Nutzenbewertungsverfahren bzgl dieser eher apodiktischen einseitigen Festlegung gemeinsam mit dem IQWiG und dem G-BA zu führen.

Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 3. 2023 [cited: 2024-02-27]. DOI: 10.6101/AZQ/000503. www.leitlinien.de/diabetes
2. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022 Dec;65(12):1925-1966. doi: 10.1007/s00125-022-05787-2. Epub 2022 Sep 24. PMID: 36151309; PMCID: PMC9510507.
3. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein HH, Müller-Wieland D, Nauck MA, Wiesner T, Siegel E. Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetol Stoffwechs* 2023; 18 (Suppl 2): S162–S217. DOI 10.1055/a-2076-0024.
4. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S158-S178. doi: 10.2337/dc24-S009. PMID: 38078590; PMCID: PMC10725810.
5. Nauck MA, Müller TD. Incretin hormones and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2023 Oct;66(10):1780-1795. doi: 10.1007/s00125-023-05956-x. Epub 2023 Jul 11. PMID: 37430117; PMCID: PMC10474001.
6. Clemmensen C, Finan B, Müller TD, DiMarchi RD, Tschöp MH, Hofmann SM. Emerging hormonal-based combination pharmacotherapies for the treatment of metabolic diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Feb;15(2):90-104. doi: 10.1038/s41574-018-0118-x. PMID: 30446744.
7. Del Prato S, Gallwitz B, Holst JJ, Meier JJ. The incretin/glucagon system as a target for pharmacotherapy of obesity. *Obes Rev*. 2022 Feb;23(2):e13372. doi: 10.1111/obr.13372. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34713962; PMCID: PMC9286339.
8. Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2022 Mar;21(3):201-223. doi: 10.1038/s41573-021-00337-8. Epub 2021 Nov 23. PMID: 34815532; PMCID: PMC8609996.
9. Frías JP. An update on tirzepatide for the management of type 2 diabetes: a focus on the phase 3 clinical development program. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2023 Mar;18(2):111-130. doi: 10.1080/17446651.2023.2184796. Epub 2023 Mar 12. PMID: 36908082.
10. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, Christodorescu RM, Crawford C, Di Angelantonio E, Eliasson B, Espinola-Klein C, Fauchier L, Halle M, Herrington WG, Kautzky-Willer A, Lambrinou E, Lesiak M, Lettino M, McGuire DK, Mullens W, Rocca

B, Sattar N; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 14;44(39):4043-4140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192. Erratum in: *Eur Heart J*. 2023 Dec 21;44(48):5060. Erratum in: *Eur Heart J*. 2024 Feb 16;45(7):518. PMID: 37622663.

11. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, Aizenberg D, Wynne AG, Riesmeyer JS, Heine RJ, Wiese RJ; SURPASS-4 Investigators. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Nov 13;398(10313):1811-1824. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34672967.

12. Rosenstock J, Frías JP, Rodbard HW, Tofé S, Sears E, Huh R, Fernández Landó L, Patel H. Tirzepatide vs Insulin Lispro Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes: The SURPASS-6 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Nov 7;330(17):1631-1640. doi: 10.1001/jama.2023.20294. Erratum in: *JAMA*. 2023 Oct 26;; PMID: 37786396; PMCID: PMC10548360.

13. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB, Botros FT. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Aug;6(8):605-617. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30104-9. Epub 2018 Jun 14. PMID: 29910024.

14. IQWiG Nutzenbewertung [A20-09] Dulaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: <https://www.iqwig.de/projekte/a20-09.html> [cited: 2024-02-27].

15. IQWiG Allgemeine Methoden 7.0: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf> [cited: 2024-02-27].

Autoren

Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Prof. Dr. Baptist Gallwitz, Tübingen
Prof. Dr. Monika Kellerer, Stuttgart
Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland, Aachen
Prof. Dr. Jochen Seufert, Freiburg
Dr. med. Tobias Wiesner, Leipzig

Deutsche Adipositas Gesellschaft

Prof. Dr. Jens Aberle, Hamburg

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Hon.-Prof. Dr. Martin Merkel, Hamburg

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Prof. Dr. Tilman Sauerbruch, Bonn

D.A.CH- Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (Deutschland – Österreich – Schweiz)

Dr. Ulrike Schatz, Dresden
Prof. Dirk Müller-Wieland, Aachen

Forscherguppe Diabetes e.V. München

Prof. Oliver Schnell, München
Prof. Dr. Michael Hummel, Rosenheim