



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Tirzepatid (Diabetes mellitus Typ 2)

Vom 2. Mai 2024

## Inhalt

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| <b>A.</b>  | <b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>   | <b>3</b>  |
| <b>1.</b>  | <b>Rechtsgrundlage.....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>2.</b>  | <b>Eckpunkte der Entscheidung .....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>2.1</b> | <b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>  | <b>5</b>  |
| 2.1.1      | Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tirzepatid (Mounjaro) gemäß Fachinformation .....  | 5         |
| 2.1.2      | Zweckmäßige Vergleichstherapie .....   | 5         |
| 2.1.3      | Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....  | 13        |
| 2.1.4      | Kurzfassung der Bewertung .....  | 24        |
| <b>2.2</b> | <b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>   | <b>27</b> |
| <b>2.3</b> | <b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>  | <b>27</b> |
| <b>2.4</b> | <b>Therapiekosten .....</b>  | <b>27</b> |
| <b>2.5</b> | <b>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 ... SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können .....</b> | <b>47</b> |
| <b>3.</b>  | <b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>  | <b>54</b> |
| <b>4.</b>  | <b>Verfahrensablauf .....</b>  | <b>54</b> |
| <b>5.</b>  | <b>Beschluss .....</b>   | <b>56</b> |
| <b>I.</b>  | <b>Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tirzepatid wie folgt ergänzt:.....</b>   | <b>56</b> |

|      |  |     |
|------|--|-----|
| III. | Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. Mai 2024 in Kraft.....   | 84  |
| 6.   | Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....  | 85  |
| B.   | Bewertungsverfahren.....   | 85  |
| 1.   | Bewertungsgrundlagen .....   | 85  |
| 2.   | Bewertungsentscheidung .....   | 85  |
| 2.1  | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....  | 85  |
| 2.2  | Nutzenbewertung .....  | 85  |
| C.   | Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....   | 87  |
| 1.   | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....  | 88  |
| 2.   | Ablauf der mündlichen Anhörung .....   | 95  |
| 3.   | Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....   | 96  |
| 4.   | Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....   | 96  |
| 5.   | Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....  | 98  |
| 5.1  | Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH.....  | 98  |
| 5.2  | Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH .....   | 263 |
| 5.3  | Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....   | 268 |
| 5.4  | Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....   | 277 |
| 5.5  | Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....  | 283 |
| 5.6  | Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) ,Deutschen Adipositas Gesellschaft, Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) ,Deutschen Gesellschaft ..für Innere Medizin (DGIM), D.A.CH- Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (Deutschland – Österreich – Schweiz), Forschergruppe Diabetes e.V. München..... | 290 |
| 5.7  | Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer .....   | 318 |
| D.   | Anlagen .....  | 335 |
| 1.   | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....  | 335 |
| 2.   | Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 353 |

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tirzepatid am 15. November 2023 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 13. November 2023 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Tirzepatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines



Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Tirzepatid nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tirzepatid (Mounjaro) gemäß Fachinformation**

Mounjaro ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend eingestelltem Typ-2-Diabetes mellitus 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.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 02.05.2024):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tirzepatid:**

Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid),
- Metformin + Sitagliptin,
- Metformin + Empagliflozin,
- Metformin + Liraglutid

- a2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tirzepatid:**

- Metformin + Empagliflozin, oder
- Metformin + Liraglutid, oder
- Metformin + Dapagliflozin

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- b1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre 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**

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tirzepatid:**

- Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin, oder
- Metformin + Empagliflozin + Liraglutid

- b2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer 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**

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tirzepatid:**

- Metformin + Empagliflozin + Liraglutid, oder
- Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid

- c1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre 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**

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tirzepatid:**

- Humaninsulin + Metformin

- c2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer 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**

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tirzepatid:**

- Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin, oder
- Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin, oder
- Humaninsulin + Metformin + Liraglutid

- d1) **Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime** zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tirzepatid:**

- Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))

- d2) **Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime** zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tirzepatid:**

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

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen sind folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen zugelassen: Alpha-Glukosidaseinhibitoren, Dipeptidyl-Peptidase-4(DPP-4)-Inhibitoren (Gliptine), Glinide, GLP-1-Rezeptoragonisten (Glutide / Inkretinmimetika), Metformin, SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine), Sulfonylharnstoffe und Insulin (Humaninsulin, Insulinanaloge).
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt in diesem Anwendungsgebiet als Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen vor:
- Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013; Beschluss vom 16. Mai 2013),
  - Lixisenatid (Beschluss vom 5. September 2013),
  - Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013; Beschluss vom 15. Dezember 2016; Beschluss vom 1. Februar 2018),
  - Vildagliptin (Beschluss vom 1. Oktober 2013; Beschluss vom 21. Mai 2015),
  - Vildagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013),
  - Canagliflozin (Beschluss vom 4. September 2014),
  - Insulin degludec (Beschluss vom 16. Oktober 2014; Beschluss vom 20. August 2015; Beschluss vom 16. Mai 2019),
  - Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 5. Februar 2015),
  - Albiglutid (Beschluss vom 19. März 2015),
  - Insulin degludec/Liraglutid (Beschluss vom 15. Oktober 2015; Beschluss vom 4. Februar 2016),
  - Empagliflozin (Beschluss vom 1. September 2016),
  - Empagliflozin/Metformin (Beschluss vom 1. September 2016),
  - Saxagliptin (Beschluss vom 15. Dezember 2016),
  - Sitagliptin (Beschluss vom 15. Dezember 2016; Beschluss vom 22. März 2019),
  - Sitagliptin/Metformin (Beschluss vom 15. Dezember 2016),
  - Insulin glargin/Lixisenatid (Beschluss vom 16. August 2018; Beschluss vom 15. Oktober 2020),
  - Ertugliflozin/Sitagliptin (Beschluss vom 01. November 2018),
  - Empagliflozin/Linagliptin (Beschluss vom 22. November 2019),
  - Dapagliflozin (Beschluss vom 19. Dezember 2019),
  - Dapagliflozin/Metformin (Beschluss 19. Dezember 2019),
  - Dulaglutid (Beschluss 16. Juli 2020),
  - Semaglutid (Beschluss vom 15. April 2021),
  - Ertugliflozin (Beschluss vom 19. Mai 2022).

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Es wird vorausgesetzt, dass eine Pharmakotherapie erst nach Versagen einer alleinigen Basistherapie (nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Diät, Bewegung etc.) begonnen und stets in Kombination mit dieser durchgeführt wird.

In allen im Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien wird die Arzneimitteltherapie mit Metformin als Standard in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 benannt. Es wird vorausgesetzt, dass die antidiabetische Therapie zunächst mit einer Metformin-Monotherapie begonnen wird.

Gemäß Leitlinienempfehlungen wird bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Monotherapie im Rahmen einer Therapie-Intensivierung durch ein weiteres Medikament die Gabe von Metformin fortgeführt. Insofern ist bei einem möglichen Verzicht auf ein Therapieregime mit Metformin darzulegen, inwiefern bei den Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Metformin nicht angezeigt war.

Auf Basis der Ergebnisse von kardiovaskulären Outcome Studien sowie der Empfehlungen der Leitlinie<sup>2</sup>, aus denen hervorgeht, dass die belastbarsten Daten bei Diabetikern mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung gezeigt wurden, wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen Patientinnen und Patienten **mit und ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung** unterschieden. Die Operationalisierung zur Definition der Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung sollte sich an in der medizinischen Wissenschaft allgemein anerkannten und etablierten Kriterien orientieren.

In der **Patientengruppe a1** wird unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer und möglichen Risiken für Hypoglykämien eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der Wirkstoffe Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid), Sitagliptin, Empagliflozin bzw. Liraglutid, jeweils als Zweifachkombination mit Metformin bestimmt.

Es kommen in der **Patientengruppe a1** die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid oder Glimperid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als gleichermaßen zweckmäßig eingestuft werden. Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimperid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar und wird daher in Studien, gemäß bisherigen Beschlüssen im Bereich Diabetes mellitus Typ 2, als Komparator akzeptiert.

Für Sitagliptin in der Zweifachkombination mit Metformin liegen positive Studienergebnisse der Studien P803, HARMONY 3 und P024 vor. Für die Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin ergab sich gegenüber der im Beschluss zu Sitagliptin bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glimperid bzw. Glipizid) für alle Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und wird daher in der **Patientengruppe a1** als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt.

<sup>2</sup> Nationale Versorgungsleitlinie (NVL): Typ-2-Diabetes, Langfassung – Version 3.0, veröffentlicht am 15.05.2023 <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-vers3-0.pdf>

Für die Zweifachkombination Empagliflozin mit Metformin ergab sich auf Basis der Studie 1245.28 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glimepirid) für alle Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und wird daher in der **Patientengruppe a1** als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt.

Des Weiteren ist Liraglutid in der Versorgung insbesondere bei insulin-naiven Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 etabliert; vor diesem Hintergrund wird Liraglutid in den **Patientengruppen a1 und b1** als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

Bei Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung liegt u.a. Evidenz aus kardiovaskulären Endpunktstudien zu Empagliflozin, Liraglutid und Dapagliflozin vor. Die Evidenz zu diesen Wirkstoffen wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zur Ableitung eines Zusatznutzens bzw. für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt:

Für Empagliflozin liegen positive Studienergebnisse der Studie EMPA-REG-Outcome bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in der Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln vor. Es ergab sich auf Basis der Studie EMPA-REG-Outcome ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Empagliflozin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde Empagliflozin daher bei diesen Patientenpopulationen jeweils für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt (**Patientengruppe a2, b2, c2, d2**).

Weiterhin liegt für Liraglutid der Rapid Report des IQWiG zur kardiovaskulären Langzeitstudie LEADER vor, in der sich Vorteile bei der Gesamtmortalität, bei Schlaganfällen sowie dem kombinierten Endpunkt MACE bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung sowie bei Patientinnen und Patienten mit Niereninsuffizienz mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zeigten. Auf Basis dieser positiven Studienergebnisse bei kardiovaskulären Endpunkten kam der G-BA zum Schluss, dass Liraglutid in der Kombinationstherapie mit einem anderen oder mehr blutzuckersenkenden Arzneimitteln für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren, als weitere Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzusehen ist (**Patientengruppe a2, b2, c2, d2**).

Zudem liegen für Dapagliflozin positive Studienergebnisse der Studie DECLARE-TIMI 58 bei Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 und mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko bzw. mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vor. Auf Basis der Studie DECLARE-TIMI 58 wurde ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dapagliflozin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln für Typ-2-Diabetikerinnen und Diabetiker mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko abgeleitet. In der Studie DECLARE-TIMI 58 waren neben Patientinnen und Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko auch solche mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung umfasst. Sowohl bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit hohem kardiovaskulärem Risiko als auch bei solchen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung steht die Vermeidung eines kardiovaskulären Ereignisses im Vordergrund. Daher kam der G-BA zum Schluss, dass Dapagliflozin zusätzlich zu mindestens einem anderen blutzuckersenkenden

Arzneimittel für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als zweckmäßig anzusehen ist (**Patientengruppe a2, b2, c2, d2**).

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen fehlen bislang hinreichend valide Langzeitsicherheitsdaten, oder ein Zusatznutzen konnte nicht belegt werden; diese werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Bei insulin-naiven Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2, 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 (**Patientengruppe b1, b2**), ist eine insulinfreie Mehrfachkombination bestehend aus Metformin und zwei weiteren der zuvor als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Wirkstoffe einzusetzen (b1: Empagliflozin, Liraglutid, Sitagliptin; b2: Empagliflozin, Dapagliflozin, Liraglutid). Bei der Hinzunahme eines dritten Wirkstoffs ist zu prüfen, ob dadurch eine ausreichende Blutzuckersenkung erreicht werden kann, oder der Beginn einer Insulintherapie in Erwägung zu ziehen ist.

Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt<sup>3</sup>.

Die Indikationsstellung für eine Insulintherapie sollte sorgfältig geprüft werden.

Eine Insulintherapie wird gemäß Leitlinie<sup>2</sup> in folgenden Situationen empfohlen: bei Nicht-Erreichen des individuellen Therapieziels trotz Intensivierung mit anderen Antidiabetika, bei metabolischen Entgleisungen, bei Gabe von diabetogenen Medikamenten (z.B. Glukokortikoide) sowie bei stark eingeschränkter Nierenfunktion. Dabei umfasst der Beginn der Insulintherapie die Gabe von Humaninsulin in Kombination mit Metformin (**Patientengruppe c1**) oder Humaninsulin in Kombination mit Metformin und einem weiteren der als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Wirkstoffe (Empagliflozin, Dapagliflozin, Liraglutid) (**Patientengruppe c2**), jeweils im Rahmen einer sogenannten basal unterstützten oralen Therapie (BOT).

Sofern bei insulinpflichtigen Patientinnen und Patienten, die eine BOT erhalten, keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wird, empfiehlt die Leitlinie eine Eskalation der Insulintherapie, die im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie (CT, Mischinsulin) oder einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) unter Berücksichtigung der individuellen Lebenssituation der Patientinnen und Patienten erfolgen soll (**Patientengruppe d**). Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird daher in dieser Patientengruppe die Eskalation der Insulintherapie bestimmt.

Bei insulinpflichtigen Patientinnen und Patienten mit einem unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 liegen für Dulaglutid mit den Studien AWARD-4 (ohne Niereninsuffizienz) und AWARD-7 (bei moderater oder schwerer Niereninsuffizienz) positive Ergebnisse vor. Es wurde bei der entsprechenden Subpopulation der insulinpflichtigen Erwachsenen, ohne bzw. mit Niereninsuffizienz, jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet. Daher wird Dulaglutid für die Patientenpopulation der insulin-erfahrenen Patientinnen und Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung im Rahmen einer CT als ggf. zusätzliche Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt (**Patientengruppe d1**).

<sup>3</sup> UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131):837-853

Zusätzlich zur CT kann ggf. die Gabe von Metformin oder Dulaglutid erfolgen (**Patientengruppe d1**).

Bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung stellt eine Behandlung mit Metformin plus Empagliflozin, Liraglutid oder Dapagliflozin die Standardtherapie dar. Gemäß Leitlinie wird empfohlen, im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie die Initialtherapie bestehend aus Metformin und jeweils Empagliflozin, Liraglutid oder Dapagliflozin fortzusetzen, sofern diese Therapie in Kombination mit Insulin gut vertragen wird. Folglich wird davon ausgegangen, dass dieses Patientenkollektiv in der Regel neben der konventionellen Insulintherapie (CT) bzw. intensivierten Insulintherapie (ICT), auch eine Therapie mit Metformin und Empagliflozin oder Dapagliflozin oder Liraglutid erhält (**Patientengruppe d2**).

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.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen fehlen bislang hinreichend valide Langzeitsicherheitsdaten, oder ein Zusatznutzen konnte nicht belegt werden; diese werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Es wird vorausgesetzt, dass zur Behandlung von Komorbiditäten bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, KHK, Nierenerkrankung, u.a.) und insbesondere bei Personen mit bestehender manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren erhalten, eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der jeweiligen Komorbiditäten, insbesondere durch Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der vorliegenden Erkrankungen, durchgeführt wird.

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.

Beim Kostenvergleich sind jedoch die Therapiekosten für Humaninsulin zu berücksichtigen, da dies als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde.

Bei Insulin glargin und Insulin lispro handelt es sich um Insulinanaloga, die zwar nicht explizit als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurden, aber diese Wirkstoffe werden dennoch unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage als geeignete Komparatoren akzeptiert.

Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es wird vorausgesetzt, dass im Interventions- sowie im Vergleichsarm vergleichbare Therapieregime eingesetzt werden (fairer Vergleich der eingesetzten Antidiabetika, Dosierungen u.ä.).



## Änderung der zweckmäßige Vergleichstherapie

Zum Zeitpunkt der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde die Teilpublikation der NVL – 2. Auflage, Version 1 aus dem Jahr 2021 zugrunde gelegt. In der besagten Version enthielt der Algorithmus der Insulintherapie (*Abbildung 7*) keinen Hinweis darauf, dass bei der Empfehlung zur Eskalation der Insulintherapie: *Kombination aus Basalinsulin und kurzwirksamen Insulin (ggf. als Mischinsulin) bzw. Intensivierte Insulintherapie*, die gleichzeitige Behandlung mit einem SGLT-2-Inhibitor bzw. GLP-1-RA angezeigt ist.

Mit der Veröffentlichung der Langfassung der NVL – Version 3.0 aus dem Jahr 2023 hat die Leitliniengruppe bei der Empfehlung der Eskalation der Insulintherapie eine Klarstellung ergänzt. Demnach wird bei Patientinnen und Patienten, die initial nach Indikationsstellung zur medikamentösen Therapie eine Kombinationstherapie aus Metformin und einem SGLT-2-Inhibitor oder einem GLP-1-RA erhalten haben, empfohlen, diese Therapie in Kombination mit Insulin fortzusetzen, solange sie gut vertragen wird. Es wird daher davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in der Regel neben der konventionellen Insulintherapie (CT) bzw. intensivierten Insulintherapie (ICT), auch eine Therapie mit Metformin und Empagliflozin oder Dapagliflozin oder Liraglutid erhalten.

Aus diesem Grund sieht der G-BA es als sachgerecht an, die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientenpopulation d2 zu ändern. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird entsprechend bestimmt:

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

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tirzepatid wie folgt bewertet:

a1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre 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**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer 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**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre 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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer 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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d1) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

- d2) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

#### **Patientengruppe a1)**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurden keine Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

#### **Patientengruppe a2)**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurden keine Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

#### **Patientengruppe b1)**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln – ohne Insulin – keine

ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurden keine Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

### **Patientengruppe b2)**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimittel – ohne Insulin – keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurden keine Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

### **Patientengruppe c1)**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimittel keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die erstmalig die Indikation für eine Insulintherapie besteht, wurden keine Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

### **Patientengruppe c2)**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimittel keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die erstmalig die Indikation für eine Insulintherapie besteht, wurden Daten einer Teilpopulation der Studie SURPASS-4 vorgelegt.

### **Studie SURPASS-4**

SURPASS-4 ist eine offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie mit 4 parallelen Behandlungsarmen. In der Studie wurde die Gabe von Tirzepatid (*3 Arme, je 5 mg, 10 mg bzw. 15 mg pro Woche*) versus Insulin glargin (*1 Arm, U100*), jeweils zusätzlich zur bisherigen oralen blutzuckersenkenden Therapie, verglichen. Die vergleichende Behandlungsphase dauerte in der Studie 52 Wochen mit einer variablen Behandlungsphase von Woche 52 bis Woche 104.

### **Population der Studie SURPASS-4**

Gemäß Einschlusskriterien sollten die Patientinnen und Patienten trotz einer mindestens 3-monatigen Behandlung mit 1 bis 3 oralen Antidiabetika in stabiler Dosierung einen HbA1c-Wert im Bereich 7,5 % bis 10,5 % zu Studieneinschluss aufweisen und ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sowie einen BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  haben. Ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wurde operationalisiert als koronare Herzkrankheit; pAVK<sup>4</sup> oder zerebrovaskuläre Erkrankung, jeweils mit atherosklerotischer Genese; chronische Nierenerkrankung oder Herzinsuffizienz (NYHA<sup>5</sup> II – III) in Verbindung mit einem Alter von  $\geq 50$  Jahren. Ausschlusskriterien waren u.a. wie folgt definiert: Auftreten von Myokardinfarkt,

<sup>4</sup> pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

<sup>5</sup> NYHA = New-York-Heart-Association-Klassen

Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von 2 Monaten vor Studieneinschluss, oder Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV.

Nach den o.g. Ein- und Ausschlusskriterien wurden insgesamt 2 002 Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 in die 4 Behandlungsarme randomisiert zugeteilt (*ca. je 330 Personen pro Tirzepatid-Arm versus 1 005 Personen im Insulin glargin-Arm*). Als bisherige Vortherapie waren ausschließlich Metformin, SGLT-2-Inhibitoren und/oder Sulfonylharnstoffe erlaubt.

Relevant für die frühe Nutzenbewertung ist die Teilpopulation der Erwachsenen, die als Vorbehandlung eine Kombinationstherapie bestehend aus Metformin und Empagliflozin bzw. Metformin und Dapagliflozin erhalten hatten. Daraus resultieren für die relevante Teilpopulation 107 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarmen mit Tirzepatid gegenüber 122 Personen im Vergleichsarm mit Insulin glargin. Bei etwa 90 % der Studienteilnehmenden lag eine kardiovaskuläre Erkrankung vor.

#### Behandlungsphase und zielwertbasierte Titration anhand Nüchternplasmaglukose-Werte

Während der Studie wurden 3 unterschiedliche Dosierungen von Tirzepatid untersucht: 5 mg, 10 mg und 15 mg. Die Zuteilung in die verschiedenen Tirzepatid-Arme mit unterschiedlicher Dosierung erfolgte zufällig per Randomisierung. Die Startdosis von Tirzepatid betrug für alle Interventionsarme 2,5 mg einmal wöchentlich für eine Dauer von 4 Wochen. Anschließend wurde die Startdosis nach einem Dosisescalationsschema alle 4 Wochen um 2,5 mg erhöht, bis die bei Randomisierung zugeteilte Erhaltungsdosis erreicht wurde. Bei Auftreten von intolerablen gastrointestinalen Symptomen unter Tirzepatid konnte in den ersten 24 Wochen während der Dosisescalationsphase die Erhaltungsdosis einmalig auf die nächstniedrigere Dosierung (5 mg oder 10 mg) verringert werden. Diese niedrigere Dosierung wurde dann im weiteren Studienverlauf fortgesetzt. Weitere patientenindividuelle Dosisanpassungen von Tirzepatid waren nicht vorgesehen.

Im Gegensatz dazu mussten die Studienteilnehmenden, die im Vergleichsarm mit Insulin glargin (U100) behandelt wurden, eine zielwertgerichtete Therapie mit einem Nüchternblutzucker-Zielwert von < 100 mg/dl anstreben. Dabei musste die Dosis von Insulin glargin nach einem vorgegebenen Titrationsschema kontinuierlich bis zu Woche 16 angepasst werden. Bei einem Nüchternblutzucker-Wert im Bereich 71 bis 99 mg/dl war keine Anpassung der Insulindosis erforderlich. Bei Werten > 99 mg/dl sollte laut Titrationprotokoll eine Dosiserhöhung von Insulin glargin erfolgen. Diese strikte Titration auf den Nüchternblutzucker-Zielwert von < 100 mg/dl war nur im Vergleichsarm vorgegeben.

Neben der Prüfmedikation wurden die oralen Antidiabetika aus der Vorbehandlung als antidiabetische Begleitmedikation in unveränderter Dosierung in allen Armen fortgesetzt. Für die Teilpopulation war dies die Zweifachkombination aus Metformin mit Empagliflozin bzw. Dapagliflozin. Mit Ausnahme der Prüfmedikation in den Interventionsarmen war hingegen der Einsatz von GLP-1-RA nicht erlaubt. Auch DPP-4-Inhibitoren u.a. waren nicht erlaubt.

Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL)<sup>2</sup> empfiehlt die Vereinbarung von patientenindividuellen HbA1c-Zielwerten. Dabei sollten verschiedene Faktoren wie Alter, körperlicher Zustand, Komorbiditäten, Diabetesdauer, Risiko von Hypoglykämien u. a. berücksichtigt werden. Abhängig von diesen persönlichen Faktoren profitieren Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 von unterschiedlichen Zielwerten. Dadurch bekommt die Individualisierung des HbA1c-Zielwertes einen hohen Stellenwert in der Diabetes-Behandlung.

In der Studie SURPASS-4 wurden hingegen keine patientenindividuellen HbA1c-Zielwerte vereinbart. Stattdessen mussten die Studienteilnehmenden in den Interventionsarmen auf die zufällig per Randomisierung zugeteilten festen Dosierungen von Tirzepatid eingestellt werden. Durch diese Vorgehensweise blieb die Empfehlung der Fachinformation von Tirzepatid unberücksichtigt, dass bei Bedarf nach Erreichen der 5 mg Erhaltungsdosis die Tirzepatid-

Dosis in 2,5 mg-Schritten weiter erhöht werden kann. Demnach ist unklar, ob bei den Patientinnen und Patienten, die 10 mg bzw. 15 mg Tirzepatid erhielten, tatsächlich höhere Dosierungen medizinisch angezeigt waren. Auch die Durchführung der strikten zielwertgerichteten Titration von Insulin glargin im Vergleichsarm auf den vorgegebenen Nüchternblutzucker-Zielwert von < 100 mg/dl lässt sich mit dem Standardvorgehen in der deutschen Versorgungspraxis nicht vereinbaren. Diese vorgegebene Titration findet sich weder in der Fachinformation von Insulin glargin noch in den Empfehlungen der NVL wieder. Auch in den Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft werden als Orientierungsgröße<sup>6</sup> für individuell zu vereinbare Therapieziele höhere Nüchternblutzucker-Zielwerte ab 100 bis 125 mg/dl angegeben.

Laut NVL<sup>2</sup> muss vor dem erstmaligen Beginn einer Insulintherapie zunächst die Indikation für eine Insulinbehandlung sorgfältig geprüft werden. Sofern Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 ihr individuelles Therapieziel mit einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie nicht erreichen und die Voraussetzungen für eine Insulin-Indikationsstellung nicht gegeben sind (*siehe o.g. Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie*), empfiehlt die NVL die Intensivierung durch ein zusätzliches oder alternatives Antidiabetikum (außer Insulin), für das positive Effekte auf patientenrelevante Endpunkte nachgewiesen wurden. In der Studie SURPASS-4 wurde vorab nicht geprüft, ob bei den Studienteilnehmenden, die dem Insulin glargin-Arm zugeteilt wurden, tatsächlich eine Insulintherapie medizinisch indiziert war. Aus diesem Grund kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern bei der relevanten Teilpopulation im Vergleichsarm eine Dreifach-Kombinationstherapie bestehend aus Metformin + Empagliflozin + Liraglutid oder Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid nicht besser angezeigt gewesen wäre.

Auch nach Beurteilung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten<sup>7</sup> verbleiben weiterhin Unsicherheiten dahingehend, ob in der Studie SURPASS-4 tatsächlich eine leitlinienkonforme Therapie anhand patientenindividuell festgelegter Zielwerte erfolgte.

Insgesamt ist somit festzustellen, dass die Studie SURPASS-4 deutliche methodische Unsicherheiten aufweist.

Aufgrund der unterschiedlichen Therapieziele zwischen den Behandlungsgruppen mit einer strikten Insulin-Titration auf einen Nüchternblutzucker Wert von <100 mg/dl, der ausschließlich im Vergleichsarm vorgegeben war, ist kein fairer Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollarm gegeben. Auf Basis der Studie SURPASS-4 lassen sich daher keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten.

Zusammengenommen ist die Studie SURPASS-4 daher nicht für die frühe Nutzenbewertung geeignet. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Patientengruppe d1)**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurden Daten der Studie SURPASS-6 vorgelegt.

### **Studie SURPASS-6**

SURPASS 6 ist eine offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie mit 4 parallelen Behandlungsarmen. Die Studie untersucht den Vergleich von Tirzepatid (3 Arme, je 5 mg, 10 mg bzw.

<sup>6</sup> Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. Diabetologie und Stoffwechsel 2023; 18(Suppl 2): S162-S217. <https://doi.org/10.1055/a-2076-0024>

<sup>7</sup> Addendum (A24-32) zur Dossierbewertung (A23-11) des IQWiG zum Wirkstoff Tirzepatid

15 mg pro Woche) jeweils in Kombination mit Insulin glargin und ggf. ( $\pm$ ) Metformin gegenüber einer Kombination von Insulin glargin und Insulin lispro  $\pm$  Metformin. Die Behandlungsphase dauerte 52 Wochen.

### Population der Studie SURPASS-6

In die Studie SURPASS-6 wurden Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die trotz eines mindestens 90-tägigen Insulinregimes bestehend aus einem Basalinsulin in Kombination mit bis zu 2 oralen Antidiabetika (*Metformin, Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren*) einen HbA1c-Wert im Bereich von 7,5 % bis 11 % aufwiesen. Für einen Einschluss in die Studie musste zudem ein BMI von 23 bis 45 kg/m<sup>2</sup> vorliegen. Grundsätzlich konnten Erwachsene mit kardiovaskulären Erkrankungen oder hohem kardiovaskulärem Risiko teilnehmen. Explizit ausgeschlossen von der Studie waren Personen mit Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz im Zeitraum von 2 Monaten vor Einschluss, oder Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III oder IV.

Insgesamt wurden 1 428 Personen in die Studie eingeschlossen und den 4 Behandlungsarmen randomisiert zugeteilt (*ca. je 239 Personen pro Tirzepatid-Arm + Insulin glargin  $\pm$  Metformin versus 711 Personen im Vergleichsarm mit Insulin glargin + Insulin lispro  $\pm$  Metformin*).

### Relevante Teilpopulation für die Patientengruppe d1

Relevant für die Bewertung der Patientenpopulation d1 ist der Anteil der Studienteilnehmenden, die zu Studienbeginn keine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung aufwiesen. Dieser Anteil lag bei 82 % der Gesamtstudienpopulation. Entsprechend erhielten 584 Personen das Basalinsulin mit Tirzepatid (*5 mg, 10 mg bzw. 15 mg*) während 587 Personen im Vergleichsarm mit Insulin glargin und Insulin lispro behandelt wurden.

### Behandlungsphase und zielwertbasierte Titration anhand Nüchternblutzucker-Werte

Bis zu 10 Wochen vor Randomisierung erfolgte eine sogenannte Insulin-Optimierungsphase. Dabei mussten die Teilnehmenden, deren Insulinregime nicht aus Insulin glargin bestand, auf Insulin glargin (*U100*) umgestellt werden. Gleichzeitig musste die in der Vorbehandlung verabreichte orale antidiabetische Therapie mit Ausnahme von Metformin abgesetzt werden.

Mit Beginn der Studienbehandlung erfolgte bei allen randomisierten Patientinnen und Patienten eine Reduktion der Dosis von Insulin glargin um 30 %, um das Risiko von Hypoglykämien zu reduzieren. Anschließend wurden Insulin glargin und Insulin lispro nach einem vordefinierten Schema titriert. Dabei wurde für alle Studienteilnehmenden ein Nüchternblutzucker-Zielwert von 100 bis 125 mg/dl angestrebt.

Analog wie in der oben beschriebenen Studie SURPASS-4 wurden in der Studie SURPASS-6 keine vorab definierten patientenindividuellen Therapieziele vereinbart, obwohl dies in den Leitlinien empfohlen wird (s.o.). Auch die Behandlung mit den unterschiedlichen Dosierungen von Tirzepatid erfolgte, wie in der Studie SURPASS-4, zufällig per Randomisierung. Es wurde dabei nicht vorab geprüft, welche Personen in den Interventionsarmen zweifelsohne Bedarf für höhere Tirzepatid-Dosierungen hatten. Trotz dieser Unsicherheiten werden die Daten der Teilpopulation d1 der Studie SURPASS-6 für die frühe Nutzenbewertung herangezogen.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – SURPASS-6, Patientenpopulation d1

#### Mortalität

Bei der Gesamtmortalität ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

## Morbidität

### *Diabetische Retinopathien*

Bei dem Endpunkt „diabetische Retinopathien“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Für die Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte zu Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Tirzepatid.

### *Myokardinfarkt*

Bei dem Endpunkt Myokardinfarkt traten 4 Ereignisse im Vergleichsarm auf. Eine Effektschätzung ist nicht möglich.

### *Hospitalisierung aufgrund Angina pectoris bzw. Herzinsuffizienz*

Bei den Endpunkten „Hospitalisierung aufgrund von Angina pectoris bzw. von Herzinsuffizienz“ trat jeweils im Vergleichsarm 1 Ereignis auf. Eine Effektschätzung ist nicht möglich.

### *Zerebrovaskuläre Morbidität*

Beim Endpunkt „zerebrovaskuläre Morbidität“ zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### *Ergänzend dargestellte Endpunkte*

#### *HbA1c Änderung*

Bei der Änderung im HbA1c-Wert von Studienbeginn an bis zu Woche 52 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tirzepatid. Der Endpunkt „HbA1c“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.



### *Körpergewicht und BMI*

Bei der Änderung des Körpergewichts und des BMI zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tirzepatid. Die Endpunkte Körpergewicht und BMI sind Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant.

### Lebensqualität

#### *Short Form-36 Health Survey Version 2*

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie SURPASS-6 mittels Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2) erhoben.

Beim SF-36 handelt es sich um ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus 8 Domänen und insgesamt 36 Fragen. In der Bewertung wurde die körperliche Summenskala (PCS) sowie die psychische Summenskala (MCS) des generischen Lebensqualitäts-Fragebogens SF-36v2 jeweils für die Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite zu Woche 52 herangezogen. Dies entspricht einer Veränderung um  $\geq 9,7$  Punkte beim PCS bzw.  $\geq 9,6$  Punkte beim MCS.

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

Für den psychischen Summenscore (MCS) des SF-36v2 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tirzepatid gegenüber dem Vergleichsarm.

### Nebenwirkungen

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen Ergebnisse für die Gesamtrate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse sowie Daten zu spezifischen unerwünschten Ereignissen vor.

#### *Gesamtraten*

##### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Für den Endpunkt SUE ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tirzepatid gegenüber dem Vergleichsarm.

##### *Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein Nachteil von Tirzepatid gegenüber dem Vergleichsarm.

#### *Spezifische UE*

##### *Pankreatitis*

Bei keiner der teilnehmenden Personen in der relevanten Teilpopulation traten während der Studie Pankreatitiden auf.

##### *Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien*

Zum Endpunkt „nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien“ liegen Ergebnisse sowohl zum Plasmaglukosegrenzwert von  $\leq 54$  mg/dl als auch  $< 70$  mg/dl vor (*Letzteres wird ergänzend dargestellt*).

Für beide Operationalisierungen ergibt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Tirzepatid gegenüber dem Vergleichsarm.

### *Schwere Hypoglykämien*

In der Studie SURPASS-6 wurden schwere Hypoglykämien über die SUE erhoben. Für diesen Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Tirzepatid gegenüber dem Vergleichsarm.

### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Beim Endpunkt „*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*“ (SOC), hier bei den PT Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö, zeigt sich jeweils statistisch signifikanter Nachteil von Tirzepatid gegenüber dem Vergleichsarm.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung der Patientenpopulation d1 liegen Daten einer Teilpopulation der Studie SURPASS-6 von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung vor. Verglichen wurde die Behandlung von Tirzepatid versus Insulin lispro, jeweils in Kombination mit Insulin glargin mit oder ohne Metformin bei insulin-erfahrenen Erwachsenen. Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen. Das Insulinregime im Vergleichsarm entspricht einer intensivierten Insulintherapie (ICT) gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie.

Es liegen Daten zu verschiedenen Endpunkten aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Für die erhobenen Endpunkte ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Tirzepatid in der Morbidität beim Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), in der Lebensqualität beim Endpunkt SF-36 im psychischen Summenscore und bei den Nebenwirkungen in den Gesamtraten der SUE. Gleichzeitig traten statistisch signifikante Nachteile von Tirzepatid gegenüber dem Vergleichsarm bei den Nebenwirkungen im Endpunkt Abbruch wegen UEs auf. Im Detail zeigen sich zudem bei den spezifischen UEs Vorteile bei der Vermeidung sowohl von schweren Hypoglykämien als auch von nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien und ein Nachteil bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö).

Für die übrigen Endpunkte, einschließlich bei der Lebensqualität im körperlichen Summenscore des SF-36, wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

In der Gesamtschau ergeben sich für Tirzepatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geringe positive Effekte. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird daher als gering eingestuft.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

In der Studie SURPASS-6 erfolgte ein offener Vergleich von Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin gegenüber Insulin glargin + Insulin lispro ± Metformin. Aufgrund des offenen Studiendesigns ergeben sich Einschränkungen, die die Aussagekraft der Ergebnisse minimieren. Darüber hinaus weist die Studie methodische Limitationen auf. Dazu zählen das Fehlen von patientenindividuellen vorab definierten Therapiezielen sowie Unsicherheiten hinsichtlich einer fachinformationskonformen Behandlung der Personen mit Tirzepatid, die per Randomisierung den Armen mit höheren Tirzepatid-Dosierungen zugeteilt wurden.

Insgesamt wird daher die Aussagesicherheit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

### Patientengruppe d2)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen

Insulinregime keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurden Daten der Studie SURPASS-6 vorgelegt.

### Studie SURPASS-6

Zur allgemeinen Beschreibung des Studiendesigns in Bezug auf die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie die Behandlung mit der Prüfmedikation wird auf die o.g. Ausführungen unter der Patientengruppe d1 verwiesen.

### Relevante Teilpopulation für die Patientengruppe d2

Die relevante Teilpopulation für die Bewertung der Patientengruppe d2 umfasst Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung, deren Anteil bei 18 % der Gesamtstudienpopulation lag. Dies entsprach 133 Personen unter einer Tirzepatid-Behandlung versus 124 Personen, die eine intensivierete Insulintherapie mit Insulin glargin und Insulin lispro erhielten.

### Keine leitliniengerechte Behandlung der manifesten kardiovaskulären Erkrankung

Gemäß Einschlusskriterien konnten nur diejenigen Personen in die Studie aufgenommen werden, die in den bis zu 90 Tagen vor Randomisierung eine Kombinationstherapie aus Basalinsulin mit ausschließlich Metformin, Sulfonylharnstoffe oder DPP-4-Inhibitoren als Vortherapie erhielten. Entsprechend kamen keine Patientinnen und Patienten für einen Studieneinschluss infrage, die im Rahmen des vorherigen Insulinregimes zusätzlich eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-RA erhielten. Zudem waren in der Behandlungsphase grundsätzlich SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-RA nicht erlaubt. Dieses Vorgehen widerspricht den Leitlinienempfehlungen, die explizit zur antidiabetischen Behandlung bei Vorliegen einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung die Kombination aus Basalinsulin und Metformin zusammen mit einem SGLT-2-Inhibitor oder einem GLP-1-RA benennen. Auch die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst bei Erwachsenen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die als Insulinregime eine basal unterstützte orale Therapie (BOT) erhalten, die Hinzunahme von Empagliflozin, Dapagliflozin oder Liraglutid. Für diese Wirkstoffe wurden positive Effekte in der Vermeidung von Todesfällen bzw. von kardiovaskulären Ereignissen nachgewiesen.

Für eine korrekte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die relevante Teilpopulation wäre eine weitere Optimierung des Basalinsulins durch weitere Kombination mit den o. g. Wirkstoffen mit positivem Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse erforderlich gewesen. Auch die NVL<sup>2</sup> empfiehlt bei der Intensivierung von einem Basalinsulin hin zu einem Mischinsulin oder einer intensivierten Insulintherapie (ICT) die Kombinationstherapie aus Metformin und einem SGLT-2-Inhibitor oder einem GLP-1-RA im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie fortzuführen.

Die Tatsache, dass in der Studie SURPASS-6 eine unmittelbare Eskalation zu einer ICT ohne vorherige Optimierung durch Hinzunahme vom Empagliflozin, Dapagliflozin oder Liraglutid erfolgt ist, wird aufgrund der unsachgemäßen Behandlung der kardiovaskulären Erkrankung sowie des damit verbundenen hohen Hypoglykämie-Risikos grundsätzlich kritisch gesehen.

Insgesamt ist die Studie SURPASS-6 daher nicht für die frühe Nutzenbewertung der Patientengruppe d2 geeignet. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Vorliegend handelt es sich um die frühe Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Mounjaro mit dem Wirkstoff Tirzepatid zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2.

Im zu betrachtenden Anwendungsgebiet werden 4 Patientenpopulationen mit je zwei Subpopulationen umfasst.

##### Patientengruppe a1)

Für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid),
- Metformin + Sitagliptin,
- Metformin + Empagliflozin,
- Metformin + Liraglutid.

Es wurden keine Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

##### Patientengruppe a2)

Für insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Metformin + Empagliflozin, oder
- Metformin + Liraglutid, oder
- Metformin + Dapagliflozin.

Es wurden keine Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

##### Patientengruppe b1)

Für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre 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, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin, oder
- Metformin + Empagliflozin + Liraglutid.

Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

##### Patientengruppe b2)

Für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer 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, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Metformin + Empagliflozin + Liraglutid, oder
- Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid.

Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### Patientengruppe c1)

Für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre 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, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Humaninsulin + Metformin.

Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### Patientengruppe c2)

Für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer 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, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Humaninsulin + Metformin+ Empagliflozin, oder
- Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin, oder
- Humaninsulin + Metformin + Liraglutid.

Es wurde eine Teilpopulation der Studie SURPASS-4 von Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vorgelegt. Verglichen wurde die Behandlung von Tirzepatid versus Insulin glargin, jeweils mit Metformin und einem SGLT-2-Inhibitor für 52 Wochen.

Die Studie SURPASS-4 weist methodische Unsicherheiten auf. Aufgrund unterschiedlicher Therapieziele zwischen den Behandlungsgruppen mit einer strikten Insulin-Titration auf einen Nüchternblutzucker Wert von < 100 mg/dl, der ausschließlich im Vergleichsarm vorgegeben war, ist insgesamt kein fairer Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollarm gegeben. Auf Basis der Studie SURPASS-4 lassen sich daher keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### Patientengruppe d1)

Für Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT)).

Es wurde eine Teilpopulation der Studie SURPASS-6 von Patientinnen und Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung vorgelegt. Verglichen wurde die Behandlung von Tirzepatid versus Insulin lispro, jeweils mit Insulin glargin mit oder ohne Metformin für 52 Wochen.

Für Tirzepatid zeigen sich statistisch signifikante Vorteile gegenüber dem Vergleichsarm in der Morbidität beim Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), in der Lebensqualität beim Endpunkt SF-36 im psychischen Summenscore und bei den Nebenwirkungen in der Gesamtrate der SUE sowie bei der Vermeidung von schweren Hypoglykämien und nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien. Gleichzeitig traten statistisch signifikante Nachteile von Tirzepatid gegenüber dem Vergleichsarm bei den Nebenwirkungen beim Endpunkt Abbruch wegen UEs und bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) auf. Für die übrigen Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt wird für Tirzepatid in der Patientengruppe d1 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

### Patientengruppe d2)

Für Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

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

Es wurde eine Teilpopulation der Studie SURPASS-6 von Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vorgelegt. Verglichen wurde die Behandlung von Tirzepatid versus Insulin lispro, jeweils mit Insulin glargin mit oder ohne Metformin für 52 Wochen.

Gemäß Einschlusskriterien kamen keine Personen für die Studie infrage, die im Rahmen des vorherigen Insulinregimes zusätzlich eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-RA erhielten. Zudem waren in der Behandlungsphase grundsätzlich SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-RA nicht erlaubt. Dieses Vorgehen widerspricht den Leitlinienempfehlungen hinsichtlich der Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Auch gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie wird erwartet, dass dieses Patientenkollektiv eine Behandlung mit Empagliflozin, Dapagliflozin oder Liraglutid erhält. Auf Basis der Studie SURPASS-6 lassen sich daher für die Patientengruppe d2 keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, in Anlehnung an die Angaben im vorangegangenen Beschluss im vorliegenden Anwendungsgebiet, zugrunde gelegt.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Mounjaro (Wirkstoff: Tirzepatid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. März 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_de.pdf)

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten (u.a. Tirzepatid) wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patientinnen und Patienten sollten über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert und die Therapie ggf. geändert werden.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2024).

### Behandlungsdauer und Verbrauch

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten bzw. Einzeldosen ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Für Tirzepatid beträgt die Anfangsdosis 2,5 mg einmal täglich. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis auf 5 mg einmal täglich erhöht werden. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt laut Fachinformation 5 mg, 10 mg oder 15 mg.

Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen auf bis zu 3 000 mg Metformin täglich möglich; die Gesamttagesdosis wird in der Regel auf 2 - 3 Dosen verteilt. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1 000 mg Metformin/Tablette zugrunde gelegt.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 – 3,5 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 mg Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Es wird für die Berechnung eine Wirkstärke von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden können.

Die Therapie mit Glimepirid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika soll mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen und in Abhängigkeit von der anzustrebenden Stoffwechsellage schrittweise bis zur maximal verträglichen Tagesdosis erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg, jedoch stellt sich laut Fachinformation mit Glimepirid Dosen über 4 mg pro Tag nur in Einzelfällen eine Verbesserung der Wirkung ein.

Die empfohlene Dosis für Sitagliptin beträgt 100 mg einmal täglich.

Die tägliche Anfangsdosis von Liraglutid beträgt 0,6 mg; nach einer Woche wird diese auf 1,2 mg erhöht. Laut Fachinformation können Patientinnen und Patienten ggf. von einer weiteren Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Die entsprechende Dosis von Liraglutid wird täglich subkutan injiziert (Fertigpen).

Für Empagliflozin wird eine Anfangsdosierung von 10 mg einmal täglich als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin empfohlen. Bei unzureichender Stoffwechseleinstellung kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Für die Kostendarstellung werden daher beide Wirkstärken berücksichtigt.

Bei Dapagliflozin beträgt die empfohlene Dosis 10 mg einmal täglich.

Für Dulaglutid wird im Rahmen einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln eine Dosis von 1,5 mg einmal wöchentlich empfohlen, die bis zu einer Höchstdosis von 4,5 mg einmal wöchentlich erhöht werden kann.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise der Patientin / des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus für Humaninsulin (NPH-Insulin bzw. Mischinsulin) als „1 – 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patientinnen und Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation<sup>8</sup> liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 – 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 – 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patientin / Patient zugrunde gelegt.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,7 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021“ angenommen<sup>9</sup>.

Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 77,7 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

#### Behandlungsdauer:

- a1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem**

<sup>8</sup> Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: Juli 2020.

<sup>9</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)



**blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

| Bezeichnung der Therapie   | Behandlungsmodus                | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--|---------------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel  |                                 |  |                                     |   |
| Tirzepatid   | kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage | 52,1   | 1                                   | 52,1  |
| Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels <sup>10</sup> : |                                 |  |                                     |   |
| Metformin  | kontinuierlich, 2-3 x täglich   | 365  | 1                                   | 365   |
| Glibenclamid   | kontinuierlich, 1-2 x täglich   | 365  | 1                                   | 365   |
| Glimepirid   | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |
| Sitagliptin  | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |
| Empagliflozin  | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                       |                                 |  |                                     |   |
| Metformin  | kontinuierlich, 2-3 x täglich   | 365  | 1                                   | 365   |
| Glibenclamid oder  | kontinuierlich, 1-2 x täglich   | 365  | 1                                   | 365   |
| Glimepirid   | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |
| Sitagliptin  | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |
| Empagliflozin  | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |
| Liraglutid   | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |

- a2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

<sup>10</sup> Exemplarisch für die Kombination von Tirzepatid mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel werden als mögliche Kombinationspartner Metformin, Glibenclamid, Glimepirid, Sitagliptin und Empagliflozin dargestellt.

| Bezeichnung der Therapie   | Behandlungsmodus                | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--|---------------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel  |                                 |  |                                     |   |
| Tirzepatid   | kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage | 52,1   | 1                                   | 52,1  |
| Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels <sup>11</sup> : |                                 |  |                                     |   |
| Metformin  | kontinuierlich, 2-3 x täglich   | 365  | 1                                   | 365   |
| Empagliflozin  | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |
| Dapagliflozin  | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                       |                                 |  |                                     |   |
| Metformin  | kontinuierlich, 2-3 x täglich   | 365  | 1                                   | 365   |
| Empagliflozin  | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |
| Liraglutid   | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |
| Dapagliflozin  | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |

<sup>11</sup> Exemplarisch für die Kombination von Tirzepatid mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel werden als mögliche Kombinationspartner Metformin, Empagliflozin und Dapagliflozin dargestellt.

b1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre 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**

| Bezeichnung der Therapie   | Behandlungsmodus                | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--|---------------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel  |                                 |  |                                     |   |
| Tirzepatid   | kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage | 52,1   | 1                                   | 52,1  |
| Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels <sup>12</sup> : |                                 |  |                                     |   |
| Metformin  | kontinuierlich, 2-3 x täglich   | 365  | 1                                   | 365   |
| Sitagliptin  | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |
| Empagliflozin  | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                       |                                 |  |                                     |   |
| Metformin  | kontinuierlich, 2-3 x täglich   | 365  | 1                                   | 365   |
| Sitagliptin  | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |
| Empagliflozin  | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |
| Liraglutid   | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |

<sup>12</sup> Exemplarisch für die Kombination von Tirzepatid mit zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln werden als mögliche Kombinationspartner Metformin, Sitagliptin und Empagliflozin dargestellt.

b2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer 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**

| Bezeichnung der Therapie   | Behandlungsmodus                | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--|---------------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel  |                                 |  |                                     |   |
| Tirzepatid   | kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage | 52,1   | 1                                   | 52,1  |
| Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels <sup>13</sup> : |                                 |  |                                     |   |
| Metformin  | kontinuierlich, 2-3 x täglich   | 365  | 1                                   | 365   |
| Empagliflozin  | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |
| Dapagliflozin  | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                       |                                 |  |                                     |   |
| Metformin  | kontinuierlich, 2-3 x täglich   | 365  | 1                                   | 365   |
| Empagliflozin  | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |
| Liraglutid   | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |
| Dapagliflozin  | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |

<sup>13</sup> Exemplarisch für die Kombination von Tirzepatid mit zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln werden als mögliche Kombinationspartner Metformin und Empagliflozin bzw. Metformin und Dapagliflozin dargestellt.

- c1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre 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**

| Bezeichnung der Therapie   | Behandlungsmodus                | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--|---------------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel  |                                 |  |                                     |   |
| Tirzepatid   | kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage | 52,1   | 1                                   | 52,1  |
| Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels <sup>14</sup> : |                                 |  |                                     |   |
| Metformin  | kontinuierlich, 2-3 x täglich   | 365  | 1                                   | 365   |
| Humaninsulin (NPH-Insulin)   | kontinuierlich, 1-2 x täglich   | 365  | 1                                   | 365   |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                       |                                 |  |                                     |   |
| Metformin  | kontinuierlich, 2-3 x täglich   | 365  | 1                                   | 365   |
| Humaninsulin (NPH-Insulin)   | kontinuierlich, 1-2 x täglich   | 365  | 1                                   | 365   |

<sup>14</sup> Exemplarisch für die Anwendung bei Diabetikern mit erstmaliger Indikation für eine Insulintherapie ist die Kombination von Tirzepatid mit Humaninsulin (NPH-Insulin) mit und ohne Metformin im Rahmen einer basal unterstützten oralen Therapie (BOT) dargestellt.

- c2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer 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**

| Bezeichnung der Therapie   | Behandlungsmodus                | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--|---------------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel  |                                 |  |                                     |   |
| Tirzepatid   | kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage | 52,1   | 1                                   | 52,1  |
| Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels <sup>15</sup> : |                                 |  |                                     |   |
| Metformin  | kontinuierlich, 2-3 x täglich   | 365  | 1                                   | 365   |
| Humaninsulin (NPH-Insulin)   | kontinuierlich, 1-2 x täglich   | 365  | 1                                   | 365   |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                                       |                                 |  |                                     |   |
| Metformin  | kontinuierlich, 2-3 x täglich   | 365  | 1                                   | 365   |
| Empagliflozin  | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |
| Liraglutid   | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |
| Dapagliflozin  | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |
| Humaninsulin (NPH-Insulin)   | kontinuierlich, 1-2 x täglich   | 365  | 1                                   | 365   |

<sup>15</sup> Exemplarisch für die Anwendung bei Typ-2-Diabetikern mit erstmaliger Indikation für eine Insulintherapie ist die Kombination von Tirzepatid mit Humaninsulin (NPH-Insulin) und mit Metformin im Rahmen einer basal unterstützten oralen Therapie (BOT) dargestellt.

d1) **Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

| Bezeichnung der Therapie   | Behandlungsmodus                | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--|---------------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel  |                                 |  |                                     |   |
| Tirzepatid   | kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage | 52,1   | 1                                   | 52,1  |
| Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels <sup>16</sup> :         |                                 |  |                                     |   |
| <u>Metformin</u>   | kontinuierlich, 2-3 x täglich   | 365  | 1                                   | 365   |
| <u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u><br>Mischinsulin                   | kontinuierlich, 1-2 x täglich   | 365  | 1                                   | 365   |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie   |                                 |  |                                     |   |
| Metformin  | kontinuierlich, 2-3 x täglich   | 365  | 1                                   | 365   |
| Dulaglutid   | kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage | 52,1   | 1                                   | 52,1  |
| <u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u><br>Mischinsulin                   | kontinuierlich, 1-2 x täglich   | 365  | 1                                   | 365   |
| <u>Intensivierte Insulintherapie (ICT)</u><br><br>Humaninsulin (NPH-Insulin) | kontinuierlich, 1-2 x täglich   | 365  | 1                                   | 365   |
| Humaninsulin (Bolusinsulin)  | kontinuierlich, 3 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |

<sup>16</sup> Exemplarisch für die Kombination von Tirzepatid mit Insulin im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie, hier bei einer konventionellen Insulintherapie, wird die Kombination mit Mischinsulin dargestellt.

d2) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

| Bezeichnung der Therapie   | Behandlungsmodus                | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--|---------------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel  |                                 |  |                                     |   |
| Tirzepatid   | kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage | 52,1   | 1                                   | 52,1  |
| Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels <sup>17</sup> :     |                                 |  |                                     |   |
| <u>Metformin</u>   | kontinuierlich, 2-3 x täglich   | 365  | 1                                   | 365   |
| <u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u><br>Mischinsulin               | kontinuierlich, 1-2 x täglich   | 365  | 1                                   | 365   |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie   |                                 |  |                                     |   |
| Metformin  | kontinuierlich, 2-3 x täglich   | 365  | 1                                   | 365   |
| Empagliflozin  | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |
| Liraglutid   | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |
| Dapagliflozin  | kontinuierlich, 1 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |
| <u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u><br>Mischinsulin               | kontinuierlich, 1-2 x täglich   | 365  | 1                                   | 365   |
| <u>Intensivierte Insulintherapie (ICT)</u><br>Humaninsulin (NPH-Insulin) | kontinuierlich, 1-2 x täglich   | 365  | 1                                   | 365   |
| Humaninsulin (Bolusinsulin)  | kontinuierlich, 3 x täglich     | 365  | 1                                   | 365   |

<sup>17</sup> Exemplarisch für die Kombination von Tirzepatid mit Insulin im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie, hier bei einer konventionellen Insulintherapie, wird die Kombination mit Mischinsulin und Metformin dargestellt.



Verbrauch:

a1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem**

| Bezeichnung der Therapie                              | Dosierung/Anwendung       | Dosis/Person/Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag | Behandlungstage/Person/Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---|---------------------------|------------------------------|--|-----------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel                           |                           |                              |  |                             |  |
| Tirzepatid  | 5 mg –<br>15 mg           | 5 mg –<br>15 mg              | 1 x 5 mg –<br>1 x 15 mg                  | 52,1<br>52,1                | 52,1 x 5 mg –<br>52,1 x 15 mg                |
| Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels: |                           |                              |  |                             |  |
| Metformin   | 500 mg -<br>1000 mg       | 1000 mg -<br>3000 mg         | 1 x 1000 mg -<br>3 x 1000 mg             | 365<br>365                  | 365,0 x 1000 mg -<br>1095,0 x 1000 mg        |
| Glibenclamid  | 1,75 mg –<br>7 mg /3,5 mg | 1,75 mg -<br>10,5 mg         | 0,5 x 3,5 mg -<br>3 x 3,5 mg             | 365<br>365                  | 182,5 x 3,5 mg -<br>1095,0 x 3,5 mg          |
| Glimepirid  | 1 mg -                    | 1 mg -                       | 1 x 1 mg -                               | 365,0                       | 365,0 x 1 mg -                               |
|   | 6 mg                      | 6 mg                         | 1 x 6 mg                                 | 365,0                       | 365,0 x 6 mg                                 |
| Sitagliptin   | 100 mg                    | 100 mg                       | 1 x 100 mg                               | 365,0                       | 365,0 x 100 mg                               |
| Empagliflozin   | 10 mg -                   | 10 mg -                      | 1 x 10 mg -                              | 365,0                       | 365,0 x 10mg -                               |
|   | 25 mg                     | 25 mg                        | 1 x 25 mg                                | 365,0                       | 365,0 x 25 mg                                |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                        |                           |                              |  |                             |  |
| Metformin   | 500 mg -<br>1000 mg       | 1000 mg -<br>3000 mg         | 1 x 1000 mg -<br>3 x 1000 mg             | 365,0<br>365,0              | 365,0 x 1000 mg -<br>1095,0 x 1000 mg        |
| Glibenclamid  | 1,75 mg -<br>7 mg /3,5 mg | 1,75 mg -<br>10,5 mg         | 0,5 x 3,5 mg -<br>3 x 3,5 mg             | 365,0<br>365,0              | 182,5 x 3,5 mg -<br>1095,0 x 3,5 mg          |
| Glimepirid  | 1 mg -                    | 1 mg -                       | 1 x 1 mg -                               | 365,0                       | 365,0 x 1 mg -                               |
|   | 6 mg                      | 6 mg                         | 1 x 6 mg                                 | 365,0                       | 365,0 x 6 mg                                 |
| Sitagliptin   | 100 mg                    | 100 mg                       | 1 x 100 mg                               | 365,0                       | 365,0 x 100 mg                               |
| Empagliflozin   | 10 mg -                   | 10 mg -                      | 1 x 10 mg -                              | 365,0                       | 365,0 x 10 mg -                              |
|   | 25 mg                     | 25 mg                        | 1 x 25 mg                                | 365,0                       | 365,0 x 25 mg                                |
| Liraglutid <sup>18</sup>                              | 1,2 mg -                  | 1,2 mg -                     | 1 x 1,2 mg -                             | 365,0                       | 365,0 x 1,2 mg -                             |
|   | 1,8 mg                    | 1,8 mg                       | 1 x 1,8 mg                               | 365,0                       | 365,0 x 1,8 mg                               |

<sup>18</sup> Jeder Fertigpen enthält gemäß Fachinformation 18 mg Liraglutid in 3 ml Lösung, entsprechend 10 – 15 Einzeldosen. Es sind Packungen mit 2, 5 und 10 Fertigpens erhältlich.

**a2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem**

| Bezeichnung der Therapie                              | Dosierung/Anwendung | Dosis/Person/Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag | Behandlungstage/Person/Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---|---------------------|------------------------------|--|-----------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel                           |                     |                              |  |                             |  |
| Tirzepatid  | 5 mg –<br>15 mg     | 5 mg –<br>15 mg              | 1 x 5 mg –<br>1 x 15 mg                  | 52,1<br>52,1                | 52,1 x 5 mg –<br>52,1 x 15 mg                |
| Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels: |                     |                              |  |                             |  |
| Metformin   | 500 mg –<br>1000 mg | 1000 mg -<br>3000 mg         | 1 x 1000 mg -<br>3 x 1000 mg             | 365,0<br>365,0              | 365,0 x 1000 mg -<br>1095,0 x 1000 mg        |
| Empagliflozin   | 10 mg –<br>25 mg    | 10 mg–<br>25 mg              | 1 x 10 mg –<br>1 x 25 mg                 | 365,0<br>365,0              | 365,0 x 10 mg –<br>365,0 x 25 mg             |
| Dapagliflozin   | 10 mg               | 10 mg                        | 1 x 10 mg                                | 365,0                       | 365,0 x 10 mg                                |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                        |                     |                              |  |                             |  |
| Metformin   | 500 mg –<br>1000 mg | 1000 mg -<br>3000 mg         | 1 x 1000 mg -<br>3 x 1000 mg             | 365,0<br>365,0              | 365,0 x 1000 mg -<br>1095,0 x 1000 mg        |
| Empagliflozin   | 10 mg –<br>25 mg    | 10 mg–<br>25 mg              | 1 x 10 mg –<br>1 x 25 mg                 | 365,0<br>365,0              | 365,0 x 10 mg -<br>365,0 x 25 mg             |
| Liraglutid <sup>18</sup>                              | 1,2 mg -<br>1,8 mg  | 1,2 mg -<br>1,8 mg           | 1 x 1,2 mg -<br>1 x 1,8 mg               | 365,0<br>365,0              | 365,0 x 1,2 mg -<br>365,0 x 1,8 mg           |
| Dapagliflozin   | 10 mg               | 10 mg                        | 1 x 10 mg                                | 365,0                       | 365,0 x 10 mg                                |

b1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre 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**

| Bezeichnung der Therapie                              | Dosierung/Anwendung | Dosis/Person/Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag | Behandlungstage/Person/Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---|---------------------|------------------------------|--|-----------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel                           |                     |                              |  |                             |  |
| Tirzepatid  | 5 mg –<br>15 mg     | 5 mg –<br>15 mg              | 1 x 5 mg –<br>1 x 15 mg                  | 52,1<br>52,1                | 52,1 x 5 mg –<br>52,1 x 15 mg                |
| Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels: |                     |                              |  |                             |  |
| Metformin   | 500 mg –<br>1000 mg | 1000 mg -<br>3000 mg         | 1 x 1000 mg -<br>3 x 1000 mg             | 365,0<br>365,0              | 365,0 x 1000 mg -<br>1095,0 x 1000 mg        |
| Sitagliptin   | 100 mg              | 100 mg                       | 1 x 100 mg                               | 365,0                       | 365,0 x 100 mg                               |
| Empagliflozin   | 10 mg –<br>25 mg    | 10 mg–<br>25 mg              | 1 x 10 mg –<br>1 x 25 mg                 | 365,0<br>365,0              | 365,0 x 10 mg –<br>365,0 x 25 mg             |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                        |                     |                              |  |                             |  |
| Metformin   | 500 mg –<br>1000 mg | 1000 mg -<br>3000 mg         | 1 x 1000 mg -<br>3 x 1000 mg             | 365,0<br>365,0              | 365,0 x 1000 mg -<br>1095,0 x 1000 mg        |
| Sitagliptin   | 100 mg              | 100 mg                       | 1 x 100 mg                               | 365,0                       | 365,0 x 100 mg                               |
| Empagliflozin   | 10 mg –<br>25 mg    | 10 mg–<br>25 mg              | 1 x 10 mg –<br>1 x 25 mg                 | 365,0<br>365,0              | 365,0 x 10 mg –<br>365,0 x 25 mg             |
| Liraglutid <sup>1818</sup>                            | 1,2 mg -<br>1,8 mg  | 1,2 mg -<br>1,8 mg           | 1 x 1,2 mg -<br>1 x 1,8 mg               | 365,0<br>365,0              | 365,0 x 1,2 mg -<br>365,0 x 1,8 mg           |

b2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer 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**

| Bezeichnung der Therapie                              | Dosierung/Anwendung | Dosis/Person/Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag | Behandlungstage/Person/Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---|---------------------|------------------------------|--|-----------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel                           |                     |                              |  |                             |  |
| Tirzepatid  | 5 mg –<br>15 mg     | 5 mg –<br>15 mg              | 1 x 5 mg –<br>1 x 15 mg                  | 52,1<br>52,1                | 52,1 x 5 mg –<br>52,1 x 15 mg                |
| Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels: |                     |                              |  |                             |  |
| Metformin   | 500 mg –<br>1000 mg | 1000 mg -<br>3000 mg         | 1 x 1000 mg -<br>3 x 1000 mg             | 365,0<br>365,0              | 365,0 x 1000 mg -<br>1095,0 x 1000 mg        |
| Empagliflozin   | 10 mg –<br>25 mg    | 10 mg–<br>25 mg              | 1 x 10 mg –<br>1 x 25 mg                 | 365,0<br>365,0              | 365,0 x 10 mg –<br>365,0 x 25 mg             |
| Dapagliflozin   | 10 mg               | 10 mg                        | 1 x 10 mg                                | 365,0                       | 365,0 x 10 mg                                |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                        |                     |                              |  |                             |  |
| Metformin   | 500 mg –<br>1000 mg | 1000 mg -<br>3000 mg         | 1 x 1000 mg -<br>3 x 1000 mg             | 365,0<br>365,0              | 365,0 x 1000 mg -<br>1095,0 x 1000 mg        |
| Empagliflozin   | 10 mg –<br>25 mg    | 10 mg–<br>25 mg              | 1 x 10 mg –<br>1 x 25 mg                 | 365,0<br>365,0              | 365,0 x 10 mg –<br>365,0 x 25 mg             |
| Liraglutid <sup>188</sup>                             | 1,2 mg -<br>1,8 mg  | 1,2 mg -<br>1,8 mg           | 1 x 1,2 mg -<br>1 x 1,8 mg               | 365,0<br>365,0              | 365,0 x 1,2 mg -<br>365,0 x 1,8 mg           |
| Dapagliflozin   | 10 mg               | 10 mg                        | 1 x 10 mg                                | 365,0                       | 365,0 x 10 mg                                |

- c1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre 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**

| Bezeichnung der Therapie                              | Dosierung/Anwendung     | Dosis/Person/Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag | Behandlungstage/Person/Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---|-------------------------|------------------------------|--|-----------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel                           |                         |                              |  |                             |  |
| Tirzepatid  | 5 mg –<br>15 mg         | 5 mg –<br>15 mg              | 1 x 5 mg –<br>1 x 15 mg                  | 52,1<br>52,1                | 52,1 x 5 mg –<br>52,1 x 15 mg                |
| Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels: |                         |                              |  |                             |  |
| Metformin   | 500 mg –<br>1000 mg     | 1000 mg -<br>3000 mg         | 1 x 1000 mg -<br>3 x 1000 mg             | 365,0<br>365,0              | 365,0 x 1000 mg -<br>1095,0 x 1000 mg        |
| Humaninsulin<br>(NPH-Insulin)                         | 0,5 -<br>1 I.E. / kg KG | 38,85 -<br>77,7 I.E.         | 1 x 38,85 I.E. -<br>1 x 77,7 I.E.        | 365<br>365                  | 14180,25 I.E. -<br>28360,5 I.E.              |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                        |                         |                              |  |                             |  |
| Metformin   | 500 mg –<br>1000 mg     | 1000 mg -<br>3000 mg         | 1 x 1000 mg -<br>3 x 1000 mg             | 365,0<br>365,0              | 365,0 x 1000 mg -<br>1095,0 x 1000 mg        |
| Humaninsulin<br>(NPH-Insulin)                         | 0,5 -<br>1 I.E. / kg KG | 38,85 -<br>77,7 I.E.         | 1 x 38,85 I.E. -<br>1 x 77,7 I.E.        | 365<br>365                  | 14180,25 I.E. -<br>28360,5 I.E.              |

- c2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer 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**

| Bezeichnung der Therapie                              | Dosierung/Anwendung     | Dosis/Person/Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag | Behandlungstage/Person/Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---|-------------------------|------------------------------|--|-----------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel                           |                         |                              |  |                             |  |
| Tirzepatid  | 5 mg –<br>15 mg         | 5 mg –<br>15 mg              | 1 x 5 mg –<br>1 x 15 mg                  | 52,1<br>52,1                | 52,1 x 5 mg –<br>52,1 x 15 mg                |
| Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels: |                         |                              |  |                             |  |
| Metformin   | 500 mg –<br>1000 mg     | 1000 mg -<br>3000 mg         | 1 x 1000 mg -<br>3 x 1000 mg             | 365,0<br>365,0              | 365,0 x 1000 mg -<br>1095,0 x 1000 mg        |
| Humaninsulin (NPH-Insulin)                            | 0,5 -<br>1 I.E. / kg KG | 38,85 -<br>77,7 I.E.         | 1 x 38,85 I.E. -<br>1 x 77,7 I.E.        | 365<br>365                  | 14180,25 I.E. -<br>28360,5 I.E.              |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                        |                         |                              |  |                             |  |
| Metformin   | 500 mg –<br>1000 mg     | 1000 mg -<br>3000 mg         | 1 x 1000 mg -<br>3 x 1000 mg             | 365,0<br>365,0              | 365,0 x 1000 mg -<br>1095,0 x 1000 mg        |
| Empagliflozin   | 10 mg –<br>25 mg        | 10 mg–<br>25 mg              | 1 x 10 mg –<br>1 x 25 mg                 | 365,0<br>365,0              | 365,0 x 10 mg –<br>365,0 x 25 mg             |
| Liraglutid <sup>18</sup>                              | 1,2 mg -<br>1,8 mg      | 1,2 mg -<br>1,8 mg           | 1 x 1,2 mg -<br>1 x 1,8 mg               | 365,0<br>365,0              | 365,0 x 1,2 mg -<br>365,0 x 1,8 mg           |
| Dapagliflozin   | 10 mg                   | 10 mg                        | 1 x 10 mg                                | 365,0                       | 365,0 x 10 mg                                |
| Humaninsulin (NPH-Insulin)                            | 0,5 -<br>1 I.E. / kg KG | 38,85 -<br>77,7 I.E.         | 1 x 38,85 I.E. -<br>1 x 77,7 I.E.        | 365<br>365                  | 14180,25 I.E. -<br>28360,5 I.E.              |

d1) **Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

| Bezeichnung der Therapie                              | Dosierung/Anwendung       | Dosis/Person/Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag | Behandlungstage/Person/Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---|---------------------------|------------------------------|--|-----------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel                           |                           |                              |  |                             |  |
| Tirzepatid  | 5 mg –<br>15 mg           | 5 mg –<br>15 mg              | 1 x 5 mg –<br>1 x 15 mg                  | 52,1<br>52,1                | 52,1 x 5 mg –<br>52,1 x 15 mg                |
| Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels: |                           |                              |  |                             |  |
| Metformin   | 500 mg -<br>1000 mg       | 1000 mg -<br>3000 mg         | 1 x 1000 mg -<br>3 x 1000 mg             | 365,0<br>365,0              | 365,0 x 1000 mg -<br>1095,0 x 1000 mg        |
| <u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u>            | 0,5 I.E. -                | 38,85 I.E. -                 | 1 x 38,85 I.E. -                         | 365,0                       | 14180,25 I.E. –                              |
| Mischinsulin  | 1,0 I.E. / kg KG          | 77,7 I.E.                    | 1 x 77,7 I.E.                            | 365,0                       | 28360,5 I.E.                                 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                        |                           |                              |  |                             |  |
| Metformin   | 500 mg -<br>1000 mg       | 1000 mg -<br>3000 mg         | 1 x 1000 mg -<br>3 x 1000 mg             | 365,0<br>365,0              | 365,0 x 1000 mg -<br>1095,0 x 1000 mg        |
| Dulaglutid  | 1,5 mg -<br>4,5 mg        | 1,5 mg -<br>4,5 mg           | 1 x 1,5 mg -<br>1 x 4,5 mg               | 52,1<br>52,1                | 52,1 x 1,5 mg -<br>52,1 x 4,5 mg             |
| <u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u>            | 0,5 I.E. -                | 38,85 I.E. -                 | 1 x 38,85 I.E. -                         | 365,0                       | 14180,25 I.E. –                              |
| Mischinsulin  | 1,0 I.E. / kg KG          | 77,7 I.E.                    | 1 x 77,7 I.E.                            | 365,0                       | 28360,5 I.E.                                 |
| <u>Intensivierte Insulintherapie (ICT)</u>            |                           |                              |  |                             |  |
| Humaninsulin (NPH-Insulin)                            | 0,2 -<br>0,6 I.E. / kg KG | 15,54 -<br>46,62 I.E.        | 1 x 15,54 I.E. -<br>1 x 46,62 I.E.       | 365<br>365                  | 5672,1 I.E. -<br>17 016,3 I.E.               |
| Humaninsulin (Bolusinsulin)                           | 0,2 -<br>0,6 I.E. / kg KG | 15,54 -<br>46,62 I.E.        | 1 x 15,54 I.E. -<br>1 x 46,62 I.E.       | 365<br>365                  | 5672,1 I.E. -<br>17 016,3 I.E.               |

d2) **Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

| Bezeichnung der Therapie                              | Dosierung/Anwendung       | Dosis/Person/Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag | Behandlungstage/Person/Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---|---------------------------|------------------------------|--|-----------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel                           |                           |                              |  |                             |  |
| Tirzepatid  | 5 mg –<br>15 mg           | 5 mg –<br>15 mg              | 1 x 5 mg –<br>1 x 15 mg                  | 52,1<br>52,1                | 52,1 x 5 mg –<br>52,1 x 15 mg                |
| Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels: |                           |                              |  |                             |  |
| Metformin   | 500 mg –<br>1000 mg       | 1000 mg -<br>3000 mg         | 1 x 1000 mg -<br>3 x 1000 mg             | 365,0<br>365,0              | 365,0 x 1000 mg -<br>1095,0 x 1000 mg        |
| <u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u>            | 0,5 I.E. -                | 38,85 I.E. -                 | 1 x 38,85 I.E. -                         | 365,0                       | 14180,25 I.E. –                              |
| Mischinsulin  | 1,0 I.E. / kg KG          | 77,7 I.E.                    | 1 x 77,7 I.E.                            | 365,0                       | 28360,5 I.E.                                 |
| zweckmäßige Vergleichstherapie                        |                           |                              |  |                             |  |
| Metformin   | 500 mg –<br>1000 mg       | 1000 mg -<br>3000 mg         | 1 x 1000 mg -<br>3 x 1000 mg             | 365,0<br>365,0              | 365,0 x 1000 mg -<br>1095,0 x 1000 mg        |
| Empagliflozin   | 10 mg –<br>25 mg          | 10 mg–<br>25 mg              | 1 x 10 mg –<br>1 x 25 mg                 | 365,0<br>365,0              | 365,0 x 10 mg –<br>365,0 x 25 mg             |
| Liraglutid <sup>18</sup>                              | 1,2 mg -<br>1,8 mg        | 1,2 mg -<br>1,8 mg           | 1 x 1,2 mg -<br>1 x 1,8 mg               | 365,0<br>365,0              | 365,0 x 1,2 mg -<br>365,0 x 1,8 mg           |
| Dapagliflozin   | 10 mg                     | 10 mg                        | 1 x 10 mg                                | 365,0                       | 365,0 x 10 mg                                |
| <u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u>            | 0,5 I.E. -                | 38,85 I.E. -                 | 1 x 38,85 I.E. -                         | 365,0                       | 14180,25 I.E. –                              |
| Mischinsulin  | 1,0 I.E. / kg KG          | 77,7 I.E.                    | 1 x 77,7 I.E.                            | 365,0                       | 28360,5 I.E.                                 |
| <u>Intensivierte Insulintherapie (ICT)</u>            |                           |                              |  |                             |  |
| Humaninsulin (NPH-Insulin)                            | 0,2 -<br>0,6 I.E. / kg KG | 15,54 -<br>46,62 I.E.        | 1 x 15,54 I.E. -<br>1 x 46,62 I.E.       | 365<br>365                  | 5672,1 I.E. -<br>17 016,3 I.E.               |
| Humaninsulin (Bolusinsulin)                           | 0,2 -<br>0,6 I.E. / kg KG | 15,54 -<br>46,62 I.E.        | 1 x 15,54 I.E. -<br>1 x 46,62 I.E.       | 365<br>365                  | 5672,1 I.E. -<br>17 016,3 I.E.               |



### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Glibenclamid und Glimепirid, Humaninsulin und Mischinsulin jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Im Fall einer konventionellen Insulintherapie wurden die Kosten für Mischinsulin (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30 % Normalinsulin zu 70 % Basalinsulin) zugrunde gelegt.

### **Kosten der Arzneimittel:**

| Bezeichnung der Therapie   | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--|---------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |               |                               |                    |                     |   |
| Tirzepatid 5 mg  | 4 ILO         | 259,48 €                      | 2,00 €             | 13,74 €             | 234,74 €  |
| Tirzepatid 15 mg   | 4 ILO         | 345,50 €                      | 2,00 €             | 18,50 €             | 325,00 €  |
| ggf + Dapagliflozin 10 mg  | 98 FTA        | 239,30 €                      | 2,00 €             | 0,00 €              | 237,30 €  |
| ggf + Empagliflozin 10 mg  | 100 FTA       | 244,39 €                      | 2,00 €             | 12,90 €             | 229,49 €  |
| ggf + Empagliflozin 25 mg  | 100 FTA       | 192,67 €                      | 2,00 €             | 10,04 €             | 180,63 €  |
| ggf. + Glibenclamid 3,5 mg <sup>19</sup>                                     | 180 TAB       | 15,27 €                       | 2,00 €             | 0,31 €              | 12,96 €   |
| ggf. + Glimепirid 1 mg <sup>19</sup>   | 180 TAB       | 17,21 €                       | 2,00 €             | 0,47 €              | 14,74 €   |
| ggf. + Glimепirid 6 mg <sup>19</sup>   | 180 TAB       | 82,86 €                       | 2,00 €             | 5,66 €              | 75,20 €   |
| ggf. + Metformin 1 000 mg <sup>19</sup>                                      | 180 FTA       | 19,11 €                       | 2,00 €             | 0,62 €              | 16,49 €   |
| ggf. + Sitagliptin 100 mg  | 98 FTA        | 29,10 €                       | 2,00 €             | 0,84 €              | 26,26 €   |
| ggf. + Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>19</sup>                              | 3000 I.E.     | 89,98 €                       | 2,00 €             | 6,22 €              | 81,76 €   |
| ggf. + <u>Konventionelle Insulintherapie (CT)</u> Mischinsulin <sup>19</sup> | 3000 I.E.     | 89,98 €                       | 2,00 €             | 6,22 €              | 81,76 €   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |               |                               |                    |                     |   |
| Dapagliflozin 10 mg  | 98 FTA        | 239,30 €                      | 2,00 €             | 0,00 €              | 237,30 €  |
| Dulaglutid 1,5 mg  | 12 ILO        | 287,75 €                      | 2,00 €             | 15,30 €             | 270,45 €  |
| Dulaglutid 4,5 mg  | 12 ILO        | 287,75 €                      | 2,00 €             | 15,30 €             | 270,45 €  |

<sup>19</sup> Festbetrag

| Bezeichnung der Therapie   | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--|---------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Empagliflozin 10 mg  | 100 FTA       | 244,39 €                      | 2,00 €             | 12,90 €             | 229,49 €  |
| Empagliflozin 25 mg  | 100 FTA       | 192,67 €                      | 2,00 €             | 10,04 €             | 180,63 €  |
| Glibenclamid 3,5 mg <sup>19</sup>  | 180 TAB       | 15,27 €                       | 2,00 €             | 0,31 €              | 12,96 €   |
| Glimepirid 1 mg <sup>19</sup>  | 180 TAB       | 17,21 €                       | 2,00 €             | 0,47 €              | 14,74 €   |
| Glimepirid 6 mg <sup>19</sup>  | 180 TAB       | 82,86 €                       | 2,00 €             | 5,66 €              | 75,20 €   |
| Liraglutid 18 mg   | 100 – 150 ED  | 660,82 €                      | 2,00 €             | 35,96 €             | 622,86 €  |
| Metformin 1 000 mg <sup>19</sup>   | 180 FTA       | 19,11 €                       | 2,00 €             | 0,62 €              | 16,49 €   |
| Sitagliptin 100 mg   | 98 FTA        | 29,10 €                       | 2,00 €             | 0,84 €              | 26,26 €   |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>19</sup>   | 3000 I.E.     | 89,98 €                       | 2,00 €             | 6,22 €              | 81,76 €   |
| Mischinsulin <sup>19</sup>   | 3000 I.E.     | 89,98 €                       | 2,00 €             | 6,22 €              | 81,76 €   |
| Humaninsulin (Bolusinsulin) <sup>19</sup>  | 3000 I.E.     | 89,98 €                       | 2,00 €             | 6,22 €              | 81,76 €   |
| Abkürzungen: ED = Einzeldosen; FTA = Filmtabletten; I.E. = Internationale Einheiten; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten |               |                               |                    |                     |   |

Stand Lauer-Tabax: 15. April 2024

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

## Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie                             | Bezeichnung             | Kosten/Packung <sup>20</sup> | Anzahl          | Verbrauch/Jahr |
|--|-------------------------|------------------------------|-----------------|----------------|
| Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels |                         |                              |                 |                |
| Humaninsulin (NPH-Insulin)                           | Blutzucker-teststreifen | 15,95 €                      | 1 - 3 x täglich | 365,0 – 1095,0 |
|  | Lanzetten               | 4,20 €                       | 1 – 3 x täglich | 365,0 – 1095,0 |
|  | Einmal-nadeln           | 13,00 €                      | 1 - 2 x täglich | 365,0 – 730,0  |
| Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin)    | Blutzucker-teststreifen | 15,95 €                      | 1 - 3 x täglich | 365,0 – 1095,0 |
|  | Lanzetten               | 4,20 €                       | 1 – 3 x täglich | 365,0 – 1095,0 |
|  | Einmal-nadeln           | 13,00 €                      | 1 - 2 x täglich | 365,0 – 730,0  |
| Bezeichnung der Therapie                             | Bezeichnung             | Kosten/Packung <sup>20</sup> | Anzahl          | Verbrauch/Jahr |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie                       |                         |                              |                 |                |
| Humaninsulin (NPH-Insulin)                           | Blutzucker-teststreifen | 15,95 €                      | 1 - 3 x täglich | 365,0 – 1095,0 |
|  | Lanzetten               | 4,20 €                       | 1 – 3 x täglich | 365,0 – 1095,0 |
|  | Einmal-nadeln           | 13,00 €                      | 1 - 2 x täglich | 365,0 – 730,0  |
| Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin)    | Blutzucker-teststreifen | 15,95 €                      | 1 - 3 x täglich | 365,0 – 1095,0 |
|  | Lanzetten               | 4,20 €                       | 1 – 3 x täglich | 365,0 – 1095,0 |
|  | Einmalnadeln            | 13,00 €                      | 1 - 2 x täglich | 365,0 – 730,0  |
| Intensivierte konventionelle Insulintherapie         | Blutzucker-teststreifen | 15,95 €                      | 4 – 6 x täglich | 1 460 – 2 190  |
|  | Lanzetten               | 4,20 €                       | 4 – 6 x täglich | 1 460 – 2 190  |
|  | Einmal-nadeln           | 13 €                         | 4 – 5 x täglich | 1 460 – 1 825  |
| Liraglutid   | Einmal-nadeln           | 13 €                         | 1 x täglich     | 365            |

### 2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

<sup>20</sup> Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 15. April 2024.

## Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

## Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

## Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

## Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

## Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem

blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Kombination zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformation zu Tirzepatid (Mounjaro); Mounjaro®; Stand: Dezember 2023

- a2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Kombination zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformation zu Tirzepatid (Mounjaro); Mounjaro®; Stand: Dezember 2023

- b1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre 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

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Kombination zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine

Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformation zu Tirzepatid (Mounjaro); Mounjaro®; Stand: Dezember 2023

- b2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer 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

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Kombination zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformation zu Tirzepatid (Mounjaro); Mounjaro®; Stand: Dezember 2023

- c1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre 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

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Kombination zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformation zu Tirzepatid (Mounjaro); Mounjaro®; Stand: Dezember 2023

- c2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer 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

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer



therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Kombination zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformation zu Tirzepatid (Mounjaro); Mounjaro®; Stand: Dezember 2023

d1) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Kombination zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformation zu Tirzepatid (Mounjaro); Mounjaro®; Stand: Dezember 2023

d2) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Kombination zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.

Referenzen:

Fachinformation zu Tirzepatid (Mounjaro); Mounjaro®; Stand: Dezember 2023

Ergänzung der Anlage XIIa der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser

Benennung in die Anlage Xlla der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Januar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Januar 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 13. November 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tirzepatid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. November 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Tirzepatid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 7. Februar 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. März 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 25. März 2024 statt.

Mit Schreiben vom 26. März 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 15. April 2024 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. April 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung                        | Datum                           | Beratungsgegenstand   |
|--------------------------------|---------------------------------|---|
| Unterausschuss<br>Arzneimittel | 7. Januar 2020                  | Bestimmung der zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie   |
| Unterausschuss<br>Arzneimittel | 25. Januar 2022                 | Neubestimmung der zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie  |
| AG § 35a                       | 19. März 2024                   | Information über eingegangene Stellungnahmen,<br>Vorbereitung der mündlichen Anhörung                       |
| Unterausschuss<br>Arzneimittel | 25. März 2024                   | Durchführung der mündlichen Anhörung,<br>Beauftragung des IQWiG mit ergänzender<br>Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a                       | 3. April 2024<br>16. April 2024 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG,<br>Auswertung des Stellungnahmeverfahrens                     |
| Unterausschuss<br>Arzneimittel | 23. April 2024                  | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage   |
| Plenum                         | 2. Mai 2024                     | Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL  |

Berlin, den 2. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und

Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Tirzepatid (Diabetes mellitus Typ 2)

Vom 2. Mai 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 26. März 2024 (BAnz AT 21.06.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tirzepatid wie folgt ergänzt:**

## Tirzepatid

Beschluss vom: 2. Mai 2024

In Kraft getreten am: 2. Mai 2024

BAnz AT 04.07.2024 B4

### Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. September 2022):

Mounjaro ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend eingestelltem Typ-2-Diabetes mellitus 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.

### Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Mai 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

## 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid),
- Metformin + Sitagliptin,
- Metformin + Empagliflozin,
- Metformin + Liraglutid

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tirzepatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- a2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Metformin + Empagliflozin, oder
- Metformin + Liraglutid, oder
- Metformin + Dapagliflozin

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tirzepatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre 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**

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin, oder
- Metformin + Empagliflozin + Liraglutid

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tirzepatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer 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**

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Metformin + Empagliflozin + Liraglutid, oder
- Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tirzepatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre 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**

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Humaninsulin + Metformin

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tirzepatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer 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**

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin, oder
- Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin, oder
- Humaninsulin + Metformin + Liraglutid

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tirzepatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d1) **Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tirzepatid + Insulin lispro ± Metformin gegenüber einer ICT (Insulin glargin + Insulin lispro ± Metformin):**

A. Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

- d2) **Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tirzepatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

- a1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie   | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung            |
|---|---|----------------------------|
| Mortalität  | ∅                                       | Es liegen keine Daten vor. |
| Morbidität  | ∅                                       | Es liegen keine Daten vor. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität  | ∅                                       | Es liegen keine Daten vor. |
| Nebenwirkungen  | ∅                                       | Es liegen keine Daten vor. |
| Erläuterungen:<br>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied<br>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.<br>n. b.: nicht bewertbar |   |                            |

- a2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie  | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung            |
|--|---|----------------------------|
| Mortalität   | ∅                                       | Es liegen keine Daten vor. |
| Morbidität   | ∅                                       | Es liegen keine Daten vor. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität   | ∅                                       | Es liegen keine Daten vor. |
| Nebenwirkungen   | ∅                                       | Es liegen keine Daten vor. |
| Erläuterungen:<br>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit |   |                            |

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-112) und dem Addendum (A24-32)



↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.  
 n. b.: nicht bewertbar

b1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre 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**

Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie   | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung            |
|---|---|----------------------------|
| Mortalität  | ∅                                       | Es liegen keine Daten vor. |
| Morbidität  | ∅                                       | Es liegen keine Daten vor. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität  | ∅                                       | Es liegen keine Daten vor. |
| Nebenwirkungen  | ∅                                       | Es liegen keine Daten vor. |
| Erläuterungen:<br>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied<br>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.<br>n. b.: nicht bewertbar |   |                            |

b2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer 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**

Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung            |
|-------------------|---|----------------------------|
| Mortalität        | ∅                                       | Es liegen keine Daten vor. |
| Morbidität        | ∅                                       | Es liegen keine Daten vor. |

|  |   |                            |
|--|---|----------------------------|
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität   | ∅ | Es liegen keine Daten vor. |
| Nebenwirkungen   | ∅ | Es liegen keine Daten vor. |
| <p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p> |   |                            |

- c1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre 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**

Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie  | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung            |
|--|---|----------------------------|
| Mortalität   | ∅                                       | Es liegen keine Daten vor. |
| Morbidität   | ∅                                       | Es liegen keine Daten vor. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität   | ∅                                       | Es liegen keine Daten vor. |
| Nebenwirkungen   | ∅                                       | Es liegen keine Daten vor. |
| <p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p> |   |                            |

- c2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer 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**

Es liegen keine für die Nutzenbewertung bewertbaren Daten vor.

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie  | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung                        |
|--|---|--|
| Mortalität   | n. b.                                   | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Morbidität   | n. b.                                   | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität   | ∅                                       | Es liegen keine Daten vor.             |
| Nebenwirkungen   | n. b.                                   | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| <p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p> |   |  |

d1) **Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie  | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung  |
|--|---|--|
| Mortalität   | ↔                                       | Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.   |
| Morbidität   | ↑                                       | Vorteil beim Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS.  |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität   | ↑                                       | Vorteil in der Lebensqualität erhoben mittels SF-36 beim psychischen Summenscore.  |
| Nebenwirkungen   | ↑                                       | Vorteil in der Gesamtrate der SUE;<br>Nachteil beim Abbruch wegen UE;<br>Im Detail zu spezifischen UE:<br>Vorteil bei der Vermeidung von schweren Hypoglykämien und nicht schweren, symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien;<br>Nachteil bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts. |
| <p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> |   |  |

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

### Studie SURPASS 6:

RCT über 52 Wochen; Tirzepatid vs. Insulin lispro, jeweils in Kombination mit Insulin glargin und ggf. Metformin

### Mortalität

| Endpunkt         | Tirzepatid<br>+ Insulin glargin<br>± Metformin |   | Insulin lispro<br>+ Insulin glargin<br>± Metformin |   | Intervention vs.<br>Kontrolle               |
|------------------|--|---|--|---|---|
|                  | N  | Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis n (%) | N  | Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis n (%) | RR<br>[95 %-KI]<br>p-Wert                   |
| Gesamtmortalität | 584  | 3 (0,5)   | 584  | 10 (1,7)  | 0,30<br>[0,08; 1,08];<br>0,053 <sup>a</sup> |

## Morbidität

| Endpunkt   | Tirzepatid<br>+ Insulin glargin<br>± Metformin |  | Insulin lispro<br>+ Insulin glargin<br>± Metformin |  | Intervention vs.<br>Kontrolle                 |
|--|--|--|--|--|---|
|  | N  | Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis n (%)  | N  | Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis n (%)  | RR<br>[95 %-KI]<br>p-Wert                     |
| diabetische<br>Retinopathien <sup>b</sup>            | 584  | 6 (1,0)  | 584  | 8 (1,4)  | 0,75<br>[0,26; 2,15];<br>0,683 <sup>a</sup>   |
| Gesundheitszustand (Verbesserung zu Woche 52)        |  |  |  |  |   |
| EQ-5D VAS <sup>c</sup>                               | 584  | 155 (26,5)   | 584  | 86 (14,7)  | 1,80<br>[1,42; 2,29];<br>< 0,001 <sup>d</sup> |
| Endpunkt   | Tirzepatid<br>+ Insulin glargin<br>± Metformin |  | Insulin lispro<br>+ Insulin glargin<br>± Metformin |  | Intervention vs.<br>Kontrolle                 |
|  | N  | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br><br>Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis n (%) | N  | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br><br>Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis n (%) | HR<br>[95 %-KI]<br>p-Wert                     |
| Myokardinfarkt                                       | 584  | n.e.<br>0 (0)  | 584  | n.e.<br>4 (0,7)  | n.b.; k.A.                                    |
| Hospitalisierung<br>aufgrund von<br>Angina pectoris  | 584  | n.e.<br>0 (0)  | 584  | n.e.<br>1 (0,2)  | n.b.; k.A.                                    |
| Hospitalisierung<br>aufgrund von<br>Herzinsuffizienz | 584  | n.e.<br>0 (0)  | 584  | n.e.<br>1 (0,2)  | n.b.; k.A.                                    |
| zerebrovaskuläre<br>Morbidität <sup>i</sup>          | 584  | 4 (0,7)  | 584  | 1 (0,2)  | 3,89<br>[0,43; 34,79];<br>0,225 <sup>j</sup>  |

### Ergänzend dargestellte Endpunkte der Kategorie Morbidität

| Endpunkt  | Tirzepatid<br>+ Insulin glargin<br>± Metformin |  |                                       | Insulin lispro<br>+ Insulin glargin<br>± Metformin |  |                                       | Intervention vs.<br>Kontrolle                       |
|---|--|--|---------------------------------------|--|--|---------------------------------------|---|
|   | N <sup>k</sup>                                 | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung<br>zu Woche<br>52<br>MW (SE) | N <sup>k</sup>                                     | Werte<br>Studien-<br>beginn<br>MW (SD) | Änderung<br>zu Woche<br>52<br>MW (SE) | MD<br>[95 %-KI];<br>p-Wert                          |
| HbA1c (%)<br>(ergänzend dar-<br>gestellt)                             | 584  | 8,82<br>(1,0)                          | -2,20<br>(0,1) <sup>l</sup>           | 584  | 8,84<br>(1,0)                          | -1,16<br>(0,1) <sup>l</sup>           | -1,04<br>[-1,20; -0,89];<br>< 0,001 <sup>l</sup>    |
| Körpergewicht<br>[kg] (ergänzend<br>dargestellt)                      | 584  | 90,09<br>(18,5)                        | -9,11<br>(0,3) <sup>m</sup>           | 584  | 90,48<br>(18,3)                        | 3,77<br>(0,3) <sup>m</sup>            | -12,88<br>[-13,67; -12,09];<br>< 0,001 <sup>m</sup> |
| BMI [kg/m <sup>2</sup> ] <sup>n</sup><br>(ergänzend dar-<br>gestellt) | 584  | 33,5<br>(5,4)                          | -3,6<br>(0,1) <sup>o</sup>            | 584  | 33,0<br>(5,2)                          | 1,4<br>(0,1) <sup>o</sup>             | -5,0<br>[-5,2; -4,8];<br>< 0,001 <sup>o</sup>       |

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

| Endpunkt   | Tirzepatid<br>+ Insulin glargin<br>± Metformin |   | Insulin lispro<br>+ Insulin glargin<br>± Metformin |   | Intervention vs.<br>Kontrolle               |
|--|--|---|--|---|---|
|  | N  | Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis n (%) | N  | Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis n (%) | RR<br>[95 %-KI]<br>p-Wert                   |
| SF-36v2 (Verbesserung zu Woche 52)                     |  |   |  |   |   |
| körperlicher<br>Summenscore<br>(PCS) <sup>e</sup>      | 584  | 59 (10,1)   | 584  | 43 (7,4)  | 1,37<br>[0,94; 2,00];<br>0,120 <sup>d</sup> |
| psychischer<br>Summenscore<br>(MCS) <sup>e</sup>       | 584  | 97 (16,6)   | 584  | 61 (10,5)   | 1,59<br>[1,18; 2,14];<br>0,003 <sup>d</sup> |
| körperliche Funk-<br>tionsfähigkeit <sup>e</sup>       | 584  | 112 (19,2)  | 584  | 68 (11,6)   | 1,63<br>[1,23; 2,14] <sup>f</sup>           |
| körperliche<br>Rollenfunktion <sup>e</sup>             | 584  | 148 (25,3)  | 584  | 100 (17,1)  | 1,45<br>[1,16; 1,82] <sup>f</sup>           |
| körperlicher<br>Schmerz <sup>e</sup>                   | 584  | 161 (27,6)  | 584  | 111 (19,0)  | 1,42<br>[1,15; 1,75] <sup>f</sup>           |
| allgemeine<br>Gesundheits-<br>wahrnehmung <sup>e</sup> | 584  | 180 (30,8)  | 584  | 110 (18,8)  | 1,63<br>[1,33; 2,00] <sup>f</sup>           |
| Vitalität <sup>e</sup>                                 | 584  | 121 (20,7)  | 584  | 82 (14,0)   | 1,44<br>[1,12; 1,86] <sup>f</sup>           |
| soziale Funk-<br>tionsfähigkeit <sup>e</sup>           | 584  | 114 (19,5)  | 584  | 78 (13,4)   | 1,41<br>[1,08; 1,83] <sup>f</sup>           |
| emotionale<br>Rollenfunktion <sup>e</sup>              | 584  | 150 (25,7)  | 584  | 112 (19,2)  | 1,35<br>[1,09; 1,68] <sup>f</sup>           |

|                                       |     |            |     |            |                                   |
|---------------------------------------|-----|------------|-----|------------|-----------------------------------|
| psychisches Wohlbefinden <sup>e</sup> | 584 | 136 (23,3) | 584 | 100 (17,1) | 1,33<br>[1,06; 1,67] <sup>f</sup> |
|---------------------------------------|-----|------------|-----|------------|-----------------------------------|

## Nebenwirkungen

| Endpunkt  | Tirzepatid<br>+ Insulin glargin<br>± Metformin |   | Insulin lispro<br>+ Insulin glargin<br>± Metformin |   | Intervention vs.<br>Kontrolle                   |
|---|--|---|--|---|---|
|   | N  | Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis n (%) | N  | Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis n (%) | RR<br>[95 %-KI]<br>p-Wert                       |
| <b>Gesamtraten</b>  |  |   |  |   |   |
| UE (ergänzend dargestellt)  | 584  | 423 (72,4)  | 584  | 318 (54,5)  | –   |
| SUE   | 584  | 28 (4,8)  | 584  | 59 (10,1)   | 0,47 [0,31; 0,73];<br>< 0,001 <sup>a</sup>      |
| Abbruch wegen UE  | 584  | 33 (5,7)  | 584  | 16 (2,7)  | 2,06 [1,15; 3,71];<br>0,013 <sup>a</sup>        |
| <b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>  |  |   |  |   |   |
| Pankreatitis <sup>b</sup>   | 584  | 0 (0)   | 584  | 0 (0)   | –   |
| nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien  |  |   |  |   |   |
| PG ≤ 54 mg/dl   | 584  | 46 (7,9)  | 584  | 250 (42,8)  | 0,18 [0,14; 0,25];<br>< 0,001 <sup>a</sup>      |
| PG < 70 mg/dl<br>(ergänzend dargestellt)  | 584  | 139 (23,8)  | 584  | 371 (63,5)  | 0,37 [0,32; 0,44];<br>< 0,001 <sup>a</sup>      |
| schwere Hypoglykämien <sup>h</sup>  | 584  | 2 (0,3)   | 584  | 22 (3,8)  | 0,09 [0,02; 0,38];<br>< 0,001 <sup>a</sup>      |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)   | 584  | 260 (44,5)  | 584  | 51 (8,7)  | 5,10 [3,86; 6,73];<br>< 0,001 <sup>a</sup>      |
| Übelkeit (PT, UE)   | 584  | 124 (21,2)  | 584  | 7 (1,2)   | 17,71<br>[8,34; 37,60];<br>< 0,001 <sup>a</sup> |
| Erbrechen (PT, UE)  | 584  | 59 (10,1)   | 584  | 4 (0,7)   | 14,75<br>[5,39; 40,34];<br>< 0,001 <sup>a</sup> |
| Diarrhö (PT, UE)  | 584  | 80 (13,7)   | 584  | 15 (2,6)  | 5,33<br>[3,11; 9,15];<br>< 0,001 <sup>a</sup>   |
| <p>a. Berechnung des IQWiG von Effekt, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Andrés).</p> <p>b. Durch Funduskopie bestätigte Ereignisse, die im Rahmen der UE-Erhebung auf Basis einer vom pU zusammengestellten PT-Liste erfasst wurden.</p> <p>c. Eine Zunahme des Scores EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> |  |   |  |   |   |

- d. RR und KI unadjustiert, p-Wert mittels exaktem Test nach Fisher. Patientinnen und Patienten mit nur einem Baseline-Wert und keinem Wert post-Baseline gingen als Nonresponder in die Analyse ein. Für Patientinnen und Patienten mit Werten post-Baseline, aber keinem Wert zu Woche 52, wurde dieser Wert mittels LOCF ersetzt.
- e. Erwachsene mit einer Verbesserung um  $\geq 15\%$  der Skalenspannweite ermittelt anhand der empirischen Minima und Maxima aus einer Normstichprobe von 2009, siehe Angaben in Table 7.1 des Manuals des SF-36; dies entspricht einer Verbesserung um folgende Werte:
- körperlicher Summenscore (PCS):  $\geq 9,7$  Punkte (Skalenspannweite von 10,8 bis 75,5),
  - psychischer Summenscore (MCS):  $\geq 9,6$  Punkte (Skalenspannweite von 5,6 bis 69,7),
  - körperliche Funktionsfähigkeit:  $\geq 5,8$  Punkte, körperliche Rollenfunktion:  $\geq 5,3$  Punkte, körperlicher Schmerz:  $\geq 5,9$  Punkte, allgemeine Gesundheitswahrnehmung:  $\geq 6,6$  Punkte, Vitalität:  $\geq 6,5$  Punkte, soziale Funktionsfähigkeit:  $\geq 5,9$  Punkte, emotionale Rollenfunktion:  $\geq 6,9$  Punkte, psychisches Wohlbefinden:  $\geq 7,4$  Punkte.
- f. RR und KI aus adjustiertem Modell mit LOCF. Das adjustierte Modell enthält die Variablen Behandlung, Land/gepooltes Land, HbA1c-Wert zu Baseline ( $\leq 8,5\%$ / $> 8,5\%$ ) und Behandlung mit Metformin zu Baseline (ja/nein).
- g. Operationalisiert durch adjudizierte Ereignisse auf Basis der durch die SMQ „akute Pankreatitis“ und der PT „Pankreatitis chronisch“ erfassten Ereignisse.
- h. Hypoglykämie, auf die mindestens eins der folgenden Kriterien zutraf: Aufenthalt in Notaufnahme oder (verlängerte) Hospitalisierung; Fremdhilfe durch medizinisches Personal; Behandlung mit Glukagon oder intravenöser Glukose; führt zu Behinderung oder dauerhaften Schäden beim Patienten; Krampfanfall oder Bewusstseinsverlust; führt zum Tod oder war lebensbedrohlich.
- i. Einschließlich zerebrovaskulärer Insult, Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke.
- j. Effektschätzer und Methodik unklar, Diskrepanz zwischen Ergebnistabelle und Methodikteil in M 4 D.
- k. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- l. MMRM mit Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite, Land/gepooltes Land, Behandlung mit Metformin zu Baseline (ja/nein) als feste Effekte und HbA1c-Wert zu Baseline als Kovariate.
- m. MMRM mit Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite, Land/gepooltes Land, HbA1c-Wert zu Baseline ( $\leq 8,5\%$ / $> 8,5\%$ ), Behandlung mit Metformin zu Baseline (ja/nein) als feste Effekte und Körpergewicht zu Baseline als Kovariate.
- n. Angaben für die gesamte Studienpopulation. Die für die Fragestellung relevante Teilpopulation von Patientinnen und Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung umfasst ca. 82 % der gesamten Studienpopulation.
- o. MMRM mit Baselinewert, Behandlung, Visite, Interaktion aus Behandlung und Visite, gepooltes Land, HbA1c-Wert zu Baseline ( $\leq 8,5\%$ / $> 8,5\%$ ), Behandlung mit Metformin zu Baseline (ja/nein) als feste Effekte.

Abkürzungen:

AD: absolute Differenz; BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: glykiertes Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MCS: psychischer Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht; PCS: körperlicher Summenscore; PG: Plasmaglukose; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SGLT2: Natrium/Glukose-Cotransporter 2; SOC: Systemorganklasse; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus

d2) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Es liegen keine für die Nutzenbewertung bewertbaren Daten vor.



## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie  | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung                        |
|--|---|--|
| Mortalität   | n. b.                                   | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Morbidität   | n. b.                                   | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität   | n. b.                                   | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Nebenwirkungen   | n. b.                                   | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| <p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p> |   |  |

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

ca. 334 000 bis 437 000 Patientinnen und Patienten

a2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

ca. 205 000 bis 308 000 Patientinnen und Patienten

b1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre 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**

ca. 42 000 bis 54 000 Patientinnen und Patienten

b2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer 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**

ca. 25 000 bis 38 000 Patientinnen und Patienten

- c1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre 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**

ca. 186 000 bis 243 000 Patientinnen und Patienten

- c2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer 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**

ca. 114 000 bis 172 000 Patientinnen und Patienten

- d1) **Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime** zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

ca. 344 000 bis 451 000 Patientinnen und Patienten

- d2) **Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime** zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

ca. 211 000 bis 318 000 Patientinnen und Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Mounjaro (Wirkstoff: Tirzepatid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. März 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_de.pdf)

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten (u.a. Tirzepatid) wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patientinnen und Patienten sollten über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert und die Therapie ggf. geändert werden.

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

- a1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

| Bezeichnung der Therapie  | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient       |
|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel:  |  |
| Tirzepatid  | 3 174,71 € - 4 233,13 €                            |
| Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels <sup>2</sup> : |  |
| Metformin   | 33,44 € - 100,31 €                                 |
| Glibenclamid oder<br>Glimepirid                                     | 13,14 € - 78,84 €<br>29,89 € - 152,49 €            |
| Sitagliptin   | 97,81 €  |
| Empagliflozin   | 659,30 € - 837,64 €                                |
|   | Summe:   |
| Tirzepatid + Metformin  | 3 208,15 € - 4 333,44 €                            |
| Tirzepatid + Glibenclamid oder<br>Tirzepatid + Glimepirid           | 3 187,85 € - 4 311,97 €<br>3 204,60 € - 4 385,61 € |
| Tirzepatid + Sitagliptin  | 3 272,52 € - 4 330,93 €                            |
| Tirzepatid + Empagliflozin  | 3 834,01 € - 5 070,76 €                            |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie:                                     |  |
| Metformin   | 33,44 € - 100,31 €                                 |
| Glibenclamid oder<br>Glimepirid                                     | 13,14 € - 78,84 €<br>29,89 € - 152,49 €            |

<sup>2</sup> Exemplarisch für die Kombination von Tirzepatid mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel werden als mögliche Kombinationspartner Metformin, Glibenclamid, Glimepirid, Sitagliptin und Empagliflozin dargestellt.

| Bezeichnung der Therapie                                | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---|--|
| Sitagliptin   | 97,81 €                                      |
| Empagliflozin   | 659,30 € - 837,64 €                          |
| Liraglutid  | 1 515,63 € - 2 273,44 €                      |
|   | Summe:                                       |
| Metformin + Glibenclamid oder<br>Metformin + Glimepirid | 46,58 € - 179,15 €<br>63,33 € - 252,80 €     |
| Metformin + Sitagliptin                                 | 131,24 € - 198,12 €                          |
| Metformin + Empagliflozin                               | 692,74 € - 937,95 €                          |
| Metformin + Liraglutid                                  | 1 549,06 € - 2 373,75 €                      |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie        | Bezeichnung  | Kosten/Jahr |
|---------------------------------|--------------|-------------|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: |              |             |
| Liraglutid                      | Einmalnadeln | 47,45 €     |

a2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

| Bezeichnung der Therapie  | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel:  |  |
| Tirzepatid  | 3 174,71 € - 4 233,13 €                      |
| Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels <sup>3</sup> : |  |
| Metformin   | 33,44 € - 100,31 €                           |
| Empagliflozin   | 659,30 € - 837,64 €                          |
| Dapagliflozin   | 883,82 €                                     |
|   | Summe:                                       |
| Tirzepatid + Metformin  | 3 208,15 € - 4 333,44 €                      |
| Tirzepatid + Empagliflozin  | 3 834,01 € - 5 070,76 €                      |
| Tirzepatid + Dapagliflozin  | 4.058,53 € - 5 116,95 €                      |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie:                                     |  |
| Metformin   | 33,44 € - 100,31 €                           |
| Empagliflozin   | 659,30 € - 837,64 €                          |
| Liraglutid  | 1 515,63 € - 2 273,44 €                      |
| Dapagliflozin   | 883,82 €                                     |

<sup>3</sup> Exemplarisch für die Kombination von Tirzepatid mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel werden als mögliche Kombinationspartner Metformin, Empagliflozin und Dapagliflozin dargestellt.

| Bezeichnung der Therapie  | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---------------------------|--|
|                           | Summe:                                       |
| Metformin + Empagliflozin | 692,74 € - 937,95 €                          |
| Metformin + Liraglutid    | 1 549,06 € - 2 373,75 €                      |
| Metformin + Dapagliflozin | 917,26 € - 984,14 €                          |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie        | Bezeichnung  | Kosten/Jahr |
|---------------------------------|--------------|-------------|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: |              |             |
| Liraglutid                      | Einmalnadeln | 47,45 €     |

b1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre 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**

| Bezeichnung der Therapie  | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel:  |  |
| Tirzepatid  | 3 174,71 € - 4 233,13 €                      |
| Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels <sup>4</sup> : |  |
| Metformin   | 33,44 € - 100,31 €                           |
| Sitagliptin   | 97,81 €                                      |
| Empagliflozin   | 659,30 € - 837,64 €                          |
|   | Summe:                                       |
| Tirzepatid + Metformin + Sitagliptin                                | 3 305,96 € - 4 431,24 €                      |
| Tirzepatid + Metformin + Empagliflozin                              | 3 867,45 € - 5 171,08 €                      |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie:                                     |  |
| Metformin   | 33,44 € - 100,31 €                           |
| Sitagliptin   | 97,81 €                                      |
| Empagliflozin   | 659,30 € - 837,64 €                          |
| Liraglutid  | 1 515,63 € - 2 273,44 €                      |
|   | Summe:                                       |
| Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin                             | 790,54 € - 1 035,76 €                        |
| Metformin + Empagliflozin + Liraglutid                              | 2 208,36 € - 3 211,39 €                      |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024)

<sup>4</sup> Exemplarisch für die Kombination von Tirzepatid mit zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln werden als mögliche Kombinationspartner Metformin, Sitagliptin und Empagliflozin dargestellt.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie        | Bezeichnung  | Kosten/Jahr |
|---------------------------------|--------------|-------------|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: |              |             |
| Liraglutid                      | Einmalnadeln | 47,45 €     |

b2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer 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**

| Bezeichnung der Therapie  | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel:  |  |
| Tirzepatid  | 3 174,71 € - 4 233,13 €                      |
| Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels <sup>5</sup> : |  |
| Metformin   | 33,44 € - 100,31 €                           |
| Empagliflozin   | 659,30 € - 837,64 €                          |
| Dapagliflozin   | 883,82 €                                     |
|   | Summe:                                       |
| Tirzepatid + Metformin + Empagliflozin                              | 3 867,45 € - 5 171,08 €                      |
| Tirzepatid + Metformin + Dapagliflozin                              | 4 091,97 € - 5 217,26 €                      |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie:                                     |  |
| Metformin   | 33,44 € - 100,31 €                           |
| Empagliflozin   | 659,30 € - 837,64 €                          |
| Dapagliflozin   | 883,82 €                                     |
| Liraglutid  | 1 515,63 € - 2 273,44 €                      |
|   | Summe:                                       |
| Metformin + Empagliflozin + Liraglutid                              | 2 208,36 € - 3 211,39 €                      |
| Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid                              | 2 432,89 € - 3 257,57 €                      |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie        | Bezeichnung  | Kosten/Jahr |
|---------------------------------|--------------|-------------|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: |              |             |
| Liraglutid                      | Einmalnadeln | 47,45 €     |

c1) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln** zusätzlich zu Diät und Bewegung

<sup>5</sup> Exemplarisch für die Kombination von Tirzepatid mit zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln werden als mögliche Kombinationspartner Metformin und Empagliflozin bzw. Metformin und Dapagliflozin dargestellt.

keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine **Indikation für eine Insulintherapie besteht**

| Bezeichnung der Therapie  | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel:  |  |
| Tirzepatid  | 3 174,71 € - 4 233,13 €                      |
| Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels <sup>6</sup> : |  |
| Metformin   | 33,44 € - 100,31 €                           |
| Humaninsulin (NPH-Insulin)  | 386,46 € - 772,92 €                          |
| <u>Basal unterstützte orale Therapie (BOT)</u>                      | Summe:                                       |
| Tirzepatid + Humaninsulin (NPH-Insulin)                             | 3 561,17 € - 5 006,04 €                      |
| Tirzepatid + Metformin + Humaninsulin (NPH-Insulin)                 | 3 594,61 € - 5 106,36 €                      |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie:                                     |  |
| Metformin   | 33,44 € - 100,31 €                           |
| Humaninsulin (NPH-Insulin)  | 386,46 € - 772,92 €                          |
| <u>Basal unterstützte orale Therapie (BOT)</u>                      | Summe:                                       |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin                              | 419,90 € - 873,23 €                          |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 15. April 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

c2) **Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer 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**

| Bezeichnung der Therapie  | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel:  |  |
| Tirzepatid  | 3 174,71 € - 4 233,13 €                      |
| Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels <sup>7</sup> : |  |
| Metformin   | 33,44 € - 100,31 €                           |
| Humaninsulin (NPH-Insulin)  | 386,46 € - 772,92 €                          |
| <u>Basal unterstützte orale Therapie (BOT)</u>                      | Summe:                                       |
| Tirzepatid + Metformin + Humaninsulin (NPH-Insulin)                 | 3 594,61 € - 5 106,36 €                      |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie:                                     |  |

<sup>6</sup> Exemplarisch für die Anwendung bei Typ-2-Diabetikern mit erstmaliger Indikation für eine Insulintherapie ist die Kombination von Tirzepatid mit Humaninsulin (NPH-Insulin) mit und ohne Metformin im Rahmen einer basal unterstützten oralen Therapie (BOT) dargestellt.

<sup>7</sup> Exemplarisch für die Anwendung bei Typ-2-Diabetikern mit erstmaliger Indikation für eine Insulintherapie ist die Kombination von Tirzepatid mit Humaninsulin (NPH-Insulin) und mit Metformin im Rahmen einer basal unterstützten oralen Therapie (BOT) dargestellt.

| Bezeichnung der Therapie                               | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|--|--|
| Metformin  | 33,44 € - 100,31 €                           |
| Empagliflozin  | 659,30 € - 837,64 €                          |
| Liraglutid   | 1 515,63 € - 2 273,44 €                      |
| Dapagliflozin  | 883,82 €                                     |
| Humaninsulin (NPH-Insulin)                             | 386,46 € - 772,92 €                          |
| <u>Basal unterstützte orale Therapie (BOT)</u>         | Summe:                                       |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin + Empagliflozin | 1 079,20 € - 1 710,87 €                      |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin + Liraglutid    | 1 935,52 € - 3 146,67 €                      |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin + Dapagliflozin | 1 303,72 € - 1 757,05 €                      |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie        | Bezeichnung  | Kosten/Jahr |
|---------------------------------|--------------|-------------|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: |              |             |
| Liraglutid                      | Einmalnadeln | 47,45 €     |

d1) **Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

| Bezeichnung der Therapie   | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel:   |  |
| Tirzepatid   | 3 174,71 € - 4 233,13 €                      |
| Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels <sup>8</sup> :  |  |
| Metformin  | 33,44 € - 100,31 €                           |
| Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin)  | 386,46 € - 772,92 €                          |
| <u>Tirzepatid + Konventionelle Insulin Therapie (CT, Mischinsulin)</u><br>Tirzepatid + Humaninsulin (Mischinsulin)                         | Summe:<br>3 561,17 € - 5 006,04 €            |
| <u>Tirzepatid + Metformin + Konventionelle Insulin Therapie (CT, Mischinsulin)</u><br>Tirzepatid + Metformin + Humaninsulin (Mischinsulin) | Summe:<br>3 594,61 € - 5 106,36 €            |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie:  |  |
| Metformin  | 33,44 € - 100,31 €                           |
| Dulaglutid   | 1 174,20 €                                   |

<sup>8</sup> Exemplarisch für die Kombination von Tirzepatid mit Insulin im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie, hier bei einer konventionellen Insulintherapie, wird die Kombination mit Mischinsulin bzw. mit Metformin und Mischinsulin dargestellt.



| Bezeichnung der Therapie   | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|--|--|
| Konventionelle Insulin Therapie (CT, Mischinsulin)   | 386,46 € - 772,92 €                          |
|  | Summe:                                       |
| <u>Konventionelle Insulin Therapie (CT, Mischinsulin) ggf. + Metformin oder Dulaglutid</u> |  |
| Mischinsulin + Metformin   | 419,90 € - 873,23 €                          |
| Mischinsulin + Dulaglutid  | 1 560,66 € - 1 947,12 €                      |
| <u>Intensivierte Insulintherapie</u>   | Summe:                                       |
| Humaninsulin (NPH-Insulin)   | 154,58 € - 463,75 €                          |
| Humaninsulin (Bolusinsulin)  | 154,58 € - 463,75 €                          |
|  | Summe:                                       |
|  | 386,46 € - 772,92 €                          |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie                              | Bezeichnung            | Kosten/Jahr         |
|---|------------------------|---------------------|
| Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels: |                        |                     |
| Konventionelle Insulin Therapie (CT, Mischinsulin)    | Blutzuckerteststreifen | 116,44 € - 349,31 € |
|   | Lanzetten              | 7,67 € - 23,00 €    |
|   | Einmalnadeln           | 47,45 € - 94,90 €   |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie:                       |                        |                     |
| Intensivierte konventionelle Insulintherapie          | Blutzuckerteststreifen | 465,74 € - 698,61 € |
|   | Lanzetten              | 30,66 € - 45,99 €   |
|   | Einmalnadeln           | 189,80 € - 237,25 € |

d2) **Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben**

| Bezeichnung der Therapie   | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel:   |  |
| Tirzepatid   | 3 174,71 € - 4 233,13 €                      |
| Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels <sup>9</sup> :                |  |
| Metformin  | 33,44 € - 100,31 €                           |
| Konventionelle Insulintherapie (CT, Mischinsulin)                                  | 386,46 € - 772,92 €                          |
| <u>Tirzepatid + Metformin + Konventionelle Insulin Therapie (CT, Mischinsulin)</u> | Summe:                                       |
| Tirzepatid + Metformin + Humaninsulin (Mischinsulin)                               | 3 594,61 € - 5 106,36 €                      |

<sup>9</sup> Exemplarisch für die Kombination von Tirzepatid mit Insulin im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie, hier bei einer konventionellen Insulintherapie, wird die Kombination mit Mischinsulin und Metformin dargestellt.

| Bezeichnung der Therapie   | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|--|--|
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>   |  |
| Metformin  | 33,44 € - 100,31 €                           |
| Empagliflozin  | 659,30 € - 837,64 €                          |
| Liraglutid   | 1 515,63 € - 2 273,44 €                      |
| Dapagliflozin  | 883,82 €                                     |
| Konventionelle Insulin Therapie (CT, Mischinsulin)   | 386,46 € - 772,92 €                          |
| <u>Konventionelle Insulin Therapie (CT, Mischinsulin) + Metformin + Empagliflozin bzw. Dapagliflozin oder + Liraglutid</u> | Summe:                                       |
| Mischinsulin + Metformin + Empagliflozin   | 1 079,20 € - 1 710,87 €                      |
| Mischinsulin + Metformin + Dapagliflozin   | 1 303,72 € - 1 757,05 €                      |
| Mischinsulin + Metformin + Liraglutid  | 1 935,52 € - 3 146,67 €                      |
| <u>Intensivierte Insulintherapie</u>   |  |
| Humaninsulin (NPH-Insulin)   | 154,58 € - 463,75 €                          |
| Humaninsulin (Bolusinsulin)  | 154,58 € - 463,75 €                          |
|  | Summe:                                       |
|  | 386,46 € - 772,92 €                          |
| <u>Intensivierte Insulintherapie + Metformin + Empagliflozin bzw. Dapagliflozin oder + Liraglutid</u>                      | Summe:                                       |
| NPH-Insulin + Bolusinsulin + Metformin + Empagliflozin   | 1 079,20 € - 1 710,87 €                      |
| NPH-Insulin + Bolusinsulin + Metformin + Dapagliflozin   | 1 303,72 € - 1 757,05 €                      |
| NPH-Insulin + Bolusinsulin + Metformin + Liraglutid  | 1 935,52 € - 3 146,67 €                      |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie                                     | Bezeichnung            | Kosten/Jahr         |
|--|------------------------|---------------------|
| <b>Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels:</b> |                        |                     |
| Konventionelle Insulin Therapie (CT, Mischinsulin)           | Blutzuckerteststreifen | 116,44 € - 349,31 € |
|  | Lanzetten              | 7,67 € - 23,00 €    |
|  | Einmalnadeln           | 47,45 € - 94,90 €   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>                       |                        |                     |
| Intensivierte konventionelle Insulintherapie                 | Blutzuckerteststreifen | 465,74 € - 698,61 € |
|  | Lanzetten              | 30,66 € - 45,99 €   |
|  | Einmalnadeln           | 189,80 € - 237,25 € |
| Liraglutid   | Einmalnadeln           | 47,45 €             |

## **5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- a1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Tirzepatid im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Empagliflozin (Jardiance), Empagliflozin/Metformin (Synjardy), Ertugliflozin (Steglatro), Ertugliflozin/Metformin (Segluromet), Semaglutid (Ozempic), Semaglutid (Rybelsus), Dulaglutid (Trulicity)

- a2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Tirzepatid im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Empagliflozin (Jardiance), Empagliflozin/Metformin (Synjardy), Ertugliflozin (Steglatro), Ertugliflozin/Metformin (Segluromet), Semaglutid (Ozempic), Semaglutid (Rybelsus), Dulaglutid (Trulicity)

- b1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre 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

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Tirzepatid im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Empagliflozin (Jardiance), Empagliflozin/Metformin (Synjardy), Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi), Ertugliflozin (Steglatro), Ertugliflozin/Metformin (Segluromet), Ertugliflozin/Sitagliptin (Steglujan), Dapagliflozin/Saxagliptin (Qtern), Semaglutid (Ozempic), Semaglutid (Rybelsus), Dulaglutid (Trulicity)

- b2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer 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

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Tirzepatid im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Empagliflozin (Jardiance), Empagliflozin/Metformin (Synjardy), Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi), Ertugliflozin (Steglatro), Ertugliflozin/Metformin (Segluromet), Ertugliflozin/Sitagliptin (Steglujan), Dapagliflozin/Saxagliptin (Qtern), Semaglutid (Ozempic), Semaglutid (Rybelsus), Dulaglutid (Trulicity)

c1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre 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

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Tirzepatid im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Empagliflozin (Jardiance), Empagliflozin/Metformin (Synjardy), Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi), Ertugliflozin (Steglatro), Ertugliflozin/Metformin (Segluromet), Ertugliflozin/Sitagliptin (Steglujan), Dapagliflozin/Saxagliptin (Qtern), Semaglutid (Ozempic), Semaglutid (Rybelsus), Dulaglutid (Trulicity)

c2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer 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

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Tirzepatid im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Empagliflozin (Jardiance), Empagliflozin/Metformin (Synjardy), Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi), Ertugliflozin (Steglatro), Ertugliflozin/Metformin (Segluromet), Ertugliflozin/Sitagliptin (Steglujan), Dapagliflozin/Saxagliptin (Qtern), Semaglutid (Ozempic), Semaglutid (Rybelsus), Dulaglutid (Trulicity)

d1) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Tirzepatid im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Empagliflozin (Jardiance), Empagliflozin/Metformin (Synjardy), Ertugliflozin (Steglatro), Ertugliflozin/Metformin (Segluromet), Semaglutid (Ozempic), Semaglutid (Rybelsus), Dulaglutid (Trulicity)

d2) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Tirzepatid im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Empagliflozin (Jardiance), Empagliflozin/Metformin (Synjardy), Ertugliflozin (Steglatro), Ertugliflozin/Metformin (Segluromet), Semaglutid (Ozempic), Semaglutid (Rybelsus), Dulaglutid (Trulicity)

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## **II. In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:**

### „Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Tirzepatid

Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom

02.05.2024

### Anwendungsgebiet des Beschlusses

Mounjaro ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend eingestelltem Typ-2-Diabetes mellitus 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.

### Patientengruppe a1

Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

### Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)

Empagliflozin (Jardiance), Empagliflozin/Metformin (Synjardy), Ertugliflozin (Steglatro), Ertugliflozin/Metformin (Segluromet), Semaglutid (Ozempic), Semaglutid (Rybelsus), Dulaglutid (Trulicity)

### Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 2. Mai 2024

### Patientengruppe a2

Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)

Empagliflozin (Jardiance), Empagliflozin/Metformin (Synjardy), Ertugliflozin (Steglatro), Ertugliflozin/Metformin (Segluromet), Semaglutid (Ozempic), Semaglutid (Rybelsus), Dulaglutid (Trulicity)

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 2. Mai 2024

Patientengruppe b1

Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre 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

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)

Empagliflozin (Jardiance), Empagliflozin/Metformin (Synjardy), Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi), Ertugliflozin (Steglatro), Ertugliflozin/Metformin (Segluromet), Ertugliflozin/Sitagliptin (Steglujan), Dapagliflozin/Saxagliptin (Qtern), Semaglutid (Ozempic), Semaglutid (Rybelsus), Dulaglutid (Trulicity)

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 2. Mai 2024

Patientengruppe b2

Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer 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

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)

Empagliflozin (Jardiance), Empagliflozin/Metformin (Synjardy), Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi), Ertugliflozin (Steglatro), Ertugliflozin/Metformin (Segluromet), Ertugliflozin/Sitagliptin (Steglujan), Dapagliflozin/Saxagliptin (Qtern), Semaglutid (Ozempic), Semaglutid (Rybelsus), Dulaglutid (Trulicity)

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 2. Mai 2024

Patientengruppe c1

Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre 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

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)

Empagliflozin (Jardiance), Empagliflozin/Metformin (Synjardy), Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi), Ertugliflozin (Steglatro), Ertugliflozin/Metformin (Segluromet), Ertugliflozin/Sitagliptin (Steglujan), Dapagliflozin/Saxagliptin (Qtern), Semaglutid (Ozempic), Semaglutid (Rybelsus), Dulaglutid (Trulicity)

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 2. Mai 2024

Patientengruppe c2

Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer 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

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)

Empagliflozin (Jardiance), Empagliflozin/Metformin (Synjardy), Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi), Ertugliflozin (Steglatro), Ertugliflozin/Metformin (Segluromet), Ertugliflozin/Sitagliptin (Steglujan), Dapagliflozin/Saxagliptin (Qtern), Semaglutid (Ozempic), Semaglutid (Rybelsus), Dulaglutid (Trulicity)

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 2. Mai 2024

Patientengruppe d1

Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen)

Empagliflozin (Jardiance), Empagliflozin/Metformin (Synjardy), Ertugliflozin (Steglatro), Ertugliflozin/Metformin (Segluromet), Semaglutid (Ozempic), Semaglutid (Rybelsus), Dulaglutid (Trulicity)

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 2. Mai 2024

Patientengruppe d2

Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V  
(Wirkstoffe und Handelsnamen)

Empagliflozin (Jardiance), Empagliflozin/Metformin (Synjardy), Ertugliflozin (Steglatro), Ertugliflozin/Metformin (Segluromet), Semaglutid (Ozempic), Semaglutid (Rybelsus), Dulaglutid (Trulicity)

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 2. Mai 2024

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“

**III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. Mai 2024 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. Mai 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

BAnz AT 04.07.2024 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtliche-veroeffentlichung?1>

### **B. Bewertungsverfahren**

#### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. November 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Tirzepatid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Februar 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 15. April 2024 übermittelt.

#### **2. Bewertungsentscheidung**

##### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

###### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

###### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

###### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

###### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

21.02.24, 15:29

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tirzepatid (Diabetes mellitus Typ 2) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tirzepatid (Diabetes mellitus Typ 2)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tirzepatid
- **Handelsname:** Mounjaro
- **Therapeutisches Gebiet:** Diabetes mellitus Typ 2 (Stoffwechselerkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lilly Deutschland GmbH

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.11.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.02.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.03.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang Mai 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-11-15-D-987)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1009/>

1/7

**Modul 1**

(PDF 596,22 kB)

**Modul 2**

(PDF 564,56 kB)

**Modul 3A**

(PDF 1,97 MB)

**Modul 3B**

(PDF 1,97 MB)

**Modul 3C**

(PDF 1,97 MB)

**Modul 3D**

(PDF 1,97 MB)

**Modul 4A**

(PDF 1,21 MB)

**Modul 4B**

(PDF 1,20 MB)

**Modul 4C**

(PDF 9,04 MB)

**Modul 4D**

(PDF 32,45 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

**Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

(PDF 21,81 MB)

**Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Tirzepatid (Mounjaro)**

Mounjaro ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend eingestelltem Typ-2-Diabetes mellitus 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

**Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tirzepatid zusätzlich zu anderen Antidiabetika:

**a1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben:**

Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid)
- Metformin + Sitagliptin
- Metformin + Empagliflozin
- Metformin + Liraglutid

**a2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben:**

- Metformin + Empagliflozin oder
- Metformin + Liraglutid oder
- Metformin + Dapagliflozin

**b1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre 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:**

- Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin, oder
- Metformin + Empagliflozin + Liraglutid

**b2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer 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:**

- Metformin + Empagliflozin + Liraglutid oder

- Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid

**c1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre 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:**

- Humaninsulin + Metformin

**c2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer 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:**

- Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin, oder
- Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin, oder
- Humaninsulin + Metformin + Liraglutid

**d1) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben:**

- Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))

**d2) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben:**

- Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))

Stand der Information: Januar 2022

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage*

*in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfo des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 Verfo des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.*

## **Nutzenbewertung**

Die Nutzenbewertung wurde am 15.02.2024 veröffentlicht:

### **Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 896,98 kB)

### **Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren**

(PDF 165,41 kB)

## **Stellungnahmen**



### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:  
07.03.2024
- Mündliche Anhörung:  
25.03.2024  
Bitte melden Sie sich bis zum 18.03.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.03.2024** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tirzepatid - 2023-11-15-D-987*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Formatierungen  
und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 37,34 kB)

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 25.03.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.03.2023 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Mai 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als [RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25. März 2024 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Tirzepatid**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation  | Eingangsdatum |
|---|---------------|
| Lilly Deutschland GmbH  | 07.03.2024    |
| Novo Nordisk Pharma GmbH  | 20.02.2024    |
| Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG   | 06.03.2024    |
| Sanofi-Aventis Deutschland GmbH   | 06.03.2024    |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.   | 07.03.2024    |
| Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG),<br>Deutsche Adipositas Gesellschaft,<br>Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE),<br>Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM),<br>D.A.CH-Gesellschaft Prävention von Herz-<br>Kreislauferkrankungen e.V. (Deutschland-Österreich-Schweiz),<br>Forschergruppe Diabetes e.V. München | 07.03.2024    |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft,<br>Fachausschuss der Bundesärztekammer  | 07.03.2024    |

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name                                   | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| <b>Lilly Deutschland GmbH</b>                        |         |         |         |         |         |         |
| Fr. Prof. Dr. Kretschmer                             | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Hr. Dr. Kraus  | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Fr. Dr. Nicolay                                      | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Hr. Killer   | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| <b>Novo Nordisk Pharma GmbH</b>                      |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Hartmann   | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Fr. Dr. Hannink                                      | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| <b>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG</b> |         |         |         |         |         |         |
| Fr. Dr. Lucas  | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Fr. Stürmlinger                                      | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| <b>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</b>               |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Dr. Karuza                                       | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Hr. Dr. Bornholdt                                    | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |

|   |      |      |      |      |      |      |
|---|------|------|------|------|------|------|
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.   |      |      |      |      |      |      |
| Hr. Bussilliat  | Ja   | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG),<br>Deutsche Adipositas Gesellschaft,<br>Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE),<br>Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM),<br>D.A.CH-Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (Deutschland-<br>Österreich-Schweiz),<br>Forschergruppe Diabetes e.V. München |      |      |      |      |      |      |
| Hr. Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG)  | Nein | Ja   | Ja   | Ja   | Ja   | Nein |
| Hr. Prof. Dr. Hummel (Forschergruppe Diabetes e.V. München)   | Nein | Ja   | Ja   | Nein | Nein | Nein |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer   |      |      |      |      |      |      |
| Hr. Dr. Klinge  | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Hr. Prof. Dr. Müller  | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

|                   |  |
|-------------------|--|
| Datum             | 07.03.2024                               |
| Stellungnahme zu  | Tirzepatid (Mounjaro) – 2023-11-15-D-987 |
| Stellungnahme von | Lilly Deutschland GmbH                   |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>Am 15.2.2024 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Tirzepatid (Mounjaro®).</p> <p>Als pharmazeutischer Unternehmer (pU) und Hersteller des Wirkstoffes Tirzepatid (Mounjaro®) (1) nehmen wir nachfolgend zu der Nutzenbewertung des IQWiG und dem IQWiG-Bericht Nr. 1718 (2) zu unserem am 15.11.2023 eingereichten Nutzendossier sowie zum Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet (AWG) eingesetzt werden können (3), Stellung.</p> <p><b>Hintergrund:</b></p> <p>Tirzepatid ist der erste langwirksame duale glukoseabhängige insulinotropes Peptid (GIP) / Glukagon-like-Peptid-1-Rezeptoragonist (GLP-1-RA).</p> <p>Tirzepatid (Mounjaro®) ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend eingestelltem Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) als Ergänzung zu Diät und Bewegung</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist,</li><li>• zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus (1).</li></ul> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tirzepatid im AWG des T2DM wurde in sechs globalen randomisierten, kontrollierten Phase-3-Studien (SURPASS 1 – 6) untersucht, in denen die glykämische Kontrolle als primäres Ziel bewertet wurde (1, 4). Für Tirzepatid konnte dabei eine bisher nicht erreichte HbA1c- und Gewichtsreduktion erzielt werden und das bei gegebener Sicherheit und Verträglichkeit, die vergleichbar mit der Substanzklasse der GLP-1-RA ist.</p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung sind die multizentrischen, randomisierten Phase-3-Studien SURPASS-4 und SURPASS-6.</p> <p>Die offene Phase-3-Studie SURPASS-4 untersuchte die Kombination von Tirzepatid mit 1-3 oralen Antidiabetika (OAD) (Metformin / Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (SGLT 2)-Hemmer / Sulfonylharnstoff (SU)) vs. die Kombination 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 (AWG c2 bzw. AWG 6 nach IQWiG) (5, 6). 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.</p> | <p><u>Studie SURPASS-4</u><br/>SURPASS-4 ist eine offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie mit 4 parallelen Behandlungsarmen. In der Studie wurde die Gabe von Tirzepatid (3 Arme, je 5 mg, 10 mg bzw. 15 mg pro Woche) versus Insulin glargin (1 Arm, U100), jeweils zusätzlich zur bisherigen oralen blutzuckersenkenden Therapie, verglichen. Die vergleichende Behandlungsphase dauerte in der Studie 52 Wochen mit einer variablen Behandlungsphase von Woche 52 bis Woche 104.</p> |



Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung  |                     | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |                     |            |    |   |   |    |   |  |   |
|---|---------------------|---|---------------------|------------|----|---|---|----|---|--|---|
| <p>Die SURPASS-6-Studie ist eine randomisierte, offene Phase-3-Studie, die die Applikation von Tirzepatid einmal wöchentlich im Vergleich zu Insulin lispro bei Patienten mit T2DM untersuchte, deren T2DM mit Insulin glargin mit oder ohne Metformin nicht ausreichend kontrolliert war (4). Für die SURPASS-6-Studie werden die Ergebnisse in Modul 4D getrennt für die Teil-AWG d1 (ohne manifeste CV) und d2 (mit manifester CV-Erkrankung) gemäß den Vorgaben des G-BAs und gegenüber der entsprechenden ZVT intensiviert konventionelle Insulintherapie (ICT) dargestellt (7).</p> <p>Tabelle: AWG nach G-BA bzw. Fragestellung IQWiG (2)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>AWG nach GBA</th> <th>Fragestellung IQWiG</th> <th>Indikation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>c2</td> <td>6</td> <td>Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit manifester CV-Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht</td> </tr> <tr> <td>d1</td> <td>7</td> <td>Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne manifeste CV-Erkrankung</td> </tr> </tbody> </table> |                     | AWG nach GBA  | Fragestellung IQWiG | Indikation | c2 | 6 | Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit manifester CV-Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht | d1 | 7 | Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne manifeste CV-Erkrankung | <p><u>Studie SURPASS-6</u><br/>SURPASS 6 ist eine offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie mit 4 parallelen Behandlungsarmen. Die Studie untersucht den Vergleich von Tirzepatid (3 Arme, je 5 mg, 10 mg bzw. 15 mg pro Woche) jeweils in Kombination mit Insulin glargin und ggf. (±) Metformin gegenüber einer Kombination von Insulin glargin und Insulin lispro ± Metformin. Die Behandlungsphase dauerte 52 Wochen.</p> |
| AWG nach GBA  | Fragestellung IQWiG | Indikation  |                     |            |    |   |   |    |   |  |   |
| c2  | 6                   | Insulin-naive Erwachsene mit T2DM mit manifester CV-Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht |                     |            |    |   |   |    |   |  |   |
| d1  | 7                   | Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM ohne manifeste CV-Erkrankung  |                     |            |    |   |   |    |   |  |   |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung  |   |  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|--|---|
|   |   | kung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben   |   |
| d2  | 8 | Insulin-erfahrene Erwachsene mit T2DM mit manifester CV-Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben |   |
| Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; CV: kardiovaskulär; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2   |   |  |   |
| <p><b>AWG c2:</b></p> <p>In der Gesamtschau kann auf Basis der Ergebnisse der SURPASS-4 Teilpopulation 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 (<b>Teil-AWG c2</b>), gezeigt werden. Statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Tirzepatid gegenüber Insulin glargin zeigen sich dabei für die Änderung des HbA1c-Wertes</p> |   |  | <p><b><u>Patientengruppe c2)</u></b></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimittel keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die erstmalig die Indikation für eine Insulintherapie besteht, wurden Daten einer Teilpopulation der Studie SURPASS-4 vorgelegt.</p> <p><u>Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p><u>Patientengruppe c2)</u></p> <p>Für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung</p> |

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>sowie des Anteils der Patienten, die einen HbA1c-Wert &lt;5,7% bzw. ≤6,5% erreichen, für die Reduktion des Körpergewichts (Änderung des Körpergewichts sowie klinisch relevante Reduktionen des Körpergewichts in Höhe von 5%, 10% oder 15%) und für die renale Morbidität (Rate der Änderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate gegenüber dem Ausgangswert pro Jahr, slope). Insbesondere zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Tirzepatid gegenüber Insulin glargin hinsichtlich nicht schwerer symptomatischer bestätigter Hypoglykämien (Blutzucker &lt;54 mg/dL bzw. ≤70 mg/dL) mit einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (ZN) sowie hinsichtlich nächtlicher nicht-schwerer symptomatischer bestätigter Hypoglykämien mit einem Hinweis auf einen geringen ZN (8).</p> <p>Nachteile für Tirzepatid resultieren aus dem Endpunkt gastrointestinale (GI-)Ereignisse - bestehend aus den Ereignissen Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen (jeweils alle Schweregrade).</p> <p><b>Fazit SURPASS-4</b></p> <p>Das Ausmaß des ZNs in der Kategorie nicht schwerer symptomatischer Hypoglykämien überwiegt aus Sicht von Lilly die unter Tirzepatid aufgetretenen GI-Ereignisse, zumal diese nur vorübergehend auftraten und einem fortwährenden Vorteil hinsichtlich eines reduzierten Hypoglykämierisikos gegenüberzustellen sind. Diesbezüglich ist ebenfalls zu berücksichtigen, dass Hypoglykämien bei Patienten mit CV-Vorerkrankung laut aktuellen Praxisleitlinien unbedingt vermieden werden sollen. In der</p> | <p>keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die eine Indikation für eine Insulintherapie besteht, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Humaninsulin + Metformin+ Empagliflozin, oder</li> <li>– Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin, oder</li> <li>– Humaninsulin + Metformin + Liraglutid.</li> </ul> <p>Es wurde eine Teilpopulation der Studie SURPASS-4 von Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vorgelegt. Verglichen wurde die Behandlung von Tirzepatid versus Insulin glargin, jeweils mit Metformin und einem SGLT-2-Inhibitor für 52 Wochen.</p> <p>Die Studie SURPASS-4 weist methodische Unsicherheiten auf. Aufgrund unterschiedlicher Therapieziele zwischen den Behandlungsgruppen mit einer strikten Insulin-Titration auf einen Nüchternblutzucker Wert von &lt; 100 mg/dl, der ausschließlich im Vergleichsarm vorgegeben war, ist insgesamt kein fairer Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollarm gegeben. Auf Basis der Studie SURPASS-4 lassen sich daher keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> |

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <p>Gesamtschau ergibt sich damit ein Hinweis auf einen beträchtlichen ZN von Tirzepatid gegenüber Insulin glargin bei Insulin-naiven Erwachsenen mit T2DM im AWG c2.</p> <p><b>AWG d1 und d2:</b></p> <p>Auf Basis der Ergebnisse der SURPASS-6-Studie zeigte sich in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen beträchtlichen ZN von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro bei Insulin-erfahrenen Erwachsenen mit T2DM ohne (<b>Teil-AWG d1</b>) als auch mit manifester CV-Erkrankung (<b>Teil-AWG d2</b>), die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben (8).</p> <p>Die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile von Tirzepatid zeigen sich auch hier für die AWGs d1 und d2 für den HbA1c-Wert (Änderung des HbA1c-Wertes sowie des Anteils der Patienten, die einen HbA1c-Wert &lt;5,7% bzw. ≤6,5% erreichen), für die Reduktion des Körpergewichts (Änderung des Körpergewichts sowie klinisch relevante Reduktionen des Körpergewichts in Höhe von 5%, 10% oder 15%). Weitere statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile sind in den Endpunkten renale Morbidität (slope) für d1, Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS (d1 und d2) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) gemessen mittels des Short Form-36 (Fragebogen) (SF-36, Mental Component Summary, MCS, für d1 und d2) festzustellen. Darüber hinaus zeigte sich für das Teil-AWG d1 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zu Gunsten von Tirzepatid gegenüber Insulin lispro bezüglich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) mit einem Hinweis auf einen erheblichen ZN sowie der kli-</p> | <p><u>Patientengruppe d1)</u></p> <p>Für Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT)).</li> </ul> <p>Es wurde eine Teilpopulation der Studie SURPASS-6 von Patientinnen und Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung vorgelegt. Verglichen wurde die Behandlung von Tirzepatid versus Insulin lispro, jeweils mit Insulin glargin mit oder ohne Metformin für 52 Wochen.</p> <p>Für Tirzepatid zeigen sich statistisch signifikante Vorteile gegenüber dem Vergleichsarm in der Morbidität beim Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), in der Lebensqualität beim Endpunkt SF-36 im psychischen Summenscore und bei den Nebenwirkungen in der Gesamtrate der SUE sowie bei der Vermeidung von schweren Hypoglykämien und nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien. Gleichzeitig traten statistisch signifikante Nachteile von Tirzepatid gegenüber dem Vergleichsarm bei den Nebenwirkungen beim Endpunkt Abbruch wegen UEs und bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) auf. Für die übrigen Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> |

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p>nisch relevanten schweren Hypoglykämien mit einem Hinweis auf einen erheblichen ZN. Für die Teil-AWG d1 und d2 konnten statistisch signifikante Vorteile mit einem Hinweis auf einen beträchtlichen ZN hinsichtlich nicht schwerer symptomatischer bestätigter Hypoglykämien (Blutzucker &lt;54 mg/dL bzw. ≤70 mg/dL) und nächtlicher nicht-schwerer symptomatischer bestätigter Hypoglykämien nachgewiesen werden (8).</p> <p>Nachteile resultieren für das AWG d1 in UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben, in der Gesamtrate schwerer GI-Ereignisse und den Preferred Terms (PTs) Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen. Für das AWG d2 sind Nachteile in UE, die zum Behandlungsabbruch geführt haben sowie den PTs Diarrhoe und Übelkeit festzustellen. Wie bereits im Dossier dargestellt, handelt es sich bei den GI-Ereignissen um überwiegend milde bis moderate, gut behandelbare und vor allem nur über einen kurzen Zeitraum bestehende Beschwerden, die keine langfristigen Folgekomplikationen verursachen. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass sich die GI-UEs auch in den Therapieabbrüchen aufgrund von UE widerspiegeln. Wie der G-BA in seiner Bewertung zum Wirkstoff Dulaglutid bereits festgestellt hat, kann dies zu einer Überschätzung (Doppelzählung) von Schadensaspekten in der Kategorie der UE führen, was in einer Bewertung der vorliegenden Ergebnisse zusätzlich Berücksichtigung finden sollte.</p> <p>Aus Sicht von Lilly überwiegen in der Gesamtschau die Vorteile deutlich: Eine durchschnittliche HbA1c-Senkung durch Tirzepatid von 2,2% (AWG d1) bzw. 1,9% (AWG d2) und ein Anteil von ca. 59% bzw. 51% der Patienten, die einen HbA1c von unter 6,5% erreichten (AWG d1 und d2),</p> | <p>Insgesamt wird für Tirzepatid in der Patientengruppe d1 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.</p> <p><u>Patientengruppe d2)</u></p> <p>Für Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Eskalation der Insulintherapie: konventionelle Therapie (CT) bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT), jeweils in Kombination mit Metformin und Empagliflozin oder Dapagliflozin oder Liraglutid.</li> </ul> <p>Es wurde eine Teilpopulation der Studie SURPASS-6 von Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vorgelegt. Verglichen wurde die Behandlung von Tirzepatid versus Insulin lispro, jeweils mit Insulin glargin mit oder ohne Metformin für 52 Wochen.</p> <p>Gemäß Einschlusskriterien kamen keine Personen für die Studie infrage, die im Rahmen des vorherigen Insulinregimes zusätzlich eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-RA erhielten. Zudem waren in der Behandlungsphase grundsätzlich SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-RA nicht erlaubt. Dieses Vorgehen widerspricht den Leitlinienempfehlungen hinsichtlich der Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Auch gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie wird erwartet, dass dieses Patientenkollektiv eine Behandlung mit Empagliflozin, Dapagliflozin</p> |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>stellen unter Berücksichtigung der durchschnittlichen Diabetesdauer von ca. 13 Jahren und einem durchschnittlichen Ausgangswert des HbA1c von 8,8% bzw. 8,7% (AWG d1 und d2) eine deutliche Verbesserung gegenüber der ZVT ICT dar (7). Tirzepatid weist dabei kein substanzeigenes Hypoglykämierisiko auf. Für ca. 10% bzw. 14% der Patienten unter Tirzepatid konnte eine glykämischen Kontrolle in einem Maße erreicht werden, das ein Absetzen der Basalinsulintherapie im Studienverlauf ermöglichte. Die Gewichtsreduktion von ca. 13 kg bzw. 12 kg (AWG d1 und d2) im Vergleich zu Insulin lispro ist insbesondere in Anbetracht der vorliegenden Insulinpflichtigkeit und der damit zu erwartenden Gewichtszunahme der eingeschlossenen Patienten ein aus Sicht von Lilly relevanter Vorteil der Therapie (7). Für beide Endpunkte (HbA1c-Senkung und Gewichtsreduktion) können unter Tirzepatid Effekte in einer Größenordnung erzielt werden, die bisher mit medikamentösen Maßnahmen in Ergänzung zu Diät und Bewegung nicht erreichbar waren. Folglich werden sie durch die derzeitigen Leitlinien noch nicht abgebildet. Die erreichten Effekte gehen dabei nicht zu Lasten der Sicherheit von Tirzepatid.</p> <p>Die unter Tirzepatid signifikant verringerte Rate an schweren (d1) und nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien (AWG d1 und d2) sind für die Patienten von besonderer Bedeutung, da solche Ereignisse nicht nur belastend sind, sondern auch Auswirkungen auf die Gesundheit, die Lebensqualität und das Wohlbefinden der Patienten haben können. Eine Verbesserung der Lebensqualität unter Tirzepatid äußert sich zudem in dem patientenberichteten Endpunkt SF-36.</p> | <p>oder Liraglutid erhält. Auf Basis der Studie SURPASS-6 lassen sich daher für die Patientengruppe d2 keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> |

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <p><b>Fazit SURPASS-6</b></p> <p>Mit den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteilen von Tirzepatid in der HbA1c-Senkung, Gewichtsreduktion, beim Gesundheitszustand, in der Lebensqualität, bei schweren und nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien und der Gesamtrate an schweren UEs zeigen die Ergebnisse der SURPASS-6 insgesamt einen Hinweis für einen beträchtlichen ZN für beide dargestellten Teilpopulationen (ohne und mit CV-Erkrankung - AWG d1 und d2). Diese Vorteile werden durch die kurze Dauer (im median über 3-4 Tage) der negativen Effekte durch die GI-UE und die damit assoziierten und nicht zusätzlich zu wertenden Nachteile der Therapieabbrüche aufgrund von UE nicht infrage gestellt.</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung hingegen zu der vorläufigen und für Lilly nicht nachvollziehbaren Einschätzung, dass der ZN für die AWGs 6, 7 und 8 (entsprechend den AWGs des Nutzendossiers c2, d1 und d2) nicht belegt ist, da die Studien SURPASS-4 und SURPASS-6 nicht für die Nutzenbewertung geeignet wären. Als wesentlichen Grund gibt das IQWiG an, dass für beide Studien keine Festlegung patientenindividueller Therapieziele erfolgte, die dabei von verschiedenen Faktoren beeinflusst und gemeinsam mit den Patientinnen und Patienten zu vereinbaren und auf ihre individuellen Bedürfnisse und ihren Alltag abzustimmen sind. Zudem ist laut IQWiG im Behandlungsverlauf eine wiederholte Überprüfung der Therapieziele nötig (2).</p> <p>Sowohl die SURPASS-4 als auch die SURPASS-6-Studie sind aus Sicht von Lilly für die Ableitung eines ZN geeignet und die Schlussfolgerungen des</p> | <p><u>Gesamtbewertung Patientenpopulation d1 Studie SURPASS-6</u></p> <p>Für die Bewertung der Patientenpopulation d1 liegen Daten einer Teilpopulation der Studie SURPASS-6 von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung vor. Verglichen wurde die Behandlung von Tirzepatid versus Insulin lispro, jeweils in Kombination mit Insulin glargin mit oder ohne Metformin bei insulin-erfahrenen Erwachsenen. Die Behandlungsdauer betrug 52 Wochen. Das Insulinregime im Vergleichsarm entspricht einer intensivierten Insulintherapie (ICT) gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie.</p> <p>Es liegen Daten zu verschiedenen Endpunkten aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Für die erhobenen Endpunkte ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Tirzepatid in der Morbidität beim Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), in der Lebensqualität beim Endpunkt SF-36 im psychischen Summenscore und bei den Nebenwirkungen in den Gesamtraten der SUE. Gleichzeitig traten statistisch signifikante Nachteile von Tirzepatid gegenüber dem Vergleichsarm bei den Nebenwirkungen im Endpunkt Abbruch wegen UEs auf. Im Detail zeigen sich zudem bei den spezifischen UEs Vorteile bei der Vermeidung sowohl von schweren Hypoglykämien als auch von nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien und ein Nachteil bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö).</p> <p>Für die übrigen Endpunkte, einschließlich bei der Lebensqualität im körperlichen Summenscore des SF-36, wurden keine statistisch</p> |



| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>IQWiG aus den folgenden zusammengefassten Gründen nicht zutreffend:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Es wurden die gemäß G-BA-Vorgaben (ZVT, Patientenpopulation, Therapie gemäß Nationaler Versorgungs-Leitlinie [NVL]) und Versorgungsrealität entsprechenden Patienten in die SURPASS-4 und SURPASS-6-Studie eingeschlossen</b></li> <li>- <b>Die im Studienprotokoll der SURPASS-6 und der SURPASS-4-Studie definierten individuellen Anpassungsmöglichkeiten der Therapie sowohl durch Prüfarzte als auch durch die Patienten, die auch entsprechend umgesetzt wurden, zeigen die individuelle Flexibilität der durchgeführten Therapie.</b></li> <li>- <b>Die Aufteilungen der Patienten auf unterschiedliche HbA1c-Korridore in beiden Therapiearmen der SURPASS-6-Studie verdeutlichen die Möglichkeiten der Therapieindividualisierung mit den erreichten flexiblen HbA1c-Zielwerten.</b></li> <li>- <b>Eine der Versorgungsrealität und damit auch der NVL entsprechenden Therapie war in den SURPASS-Studien gewährleistet.</b></li> <li>- <b>Die in die SURPASS-6-Studie eingeschlossenen Patienten benötigten auf Basis ihrer Vortherapien und der Stoffwechsellage erstmals eine ICT. Das Studiendesign, die Einschlusskriterien (z.B. Komorbiditäten, lange Diabetesdauer) und die Patientencharakteristika entsprechen Patienten in der Versorgungsrealität.</b></li> <li>- <b>Das Design der SURPASS-6-Studie wurde im Rahmen einer frühen Beratung mit dem G-BA abgestimmt.</b></li> </ul> | <p>signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.</p> <p>In der Gesamtschau ergeben sich für Tirzepatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geringe positive Effekte. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird daher als gering eingestuft.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u><br/>                 In der Studie SURPASS-6 erfolgte ein offener Vergleich von Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin gegenüber Insulin glargin + Insulin lispro ± Metformin. Aufgrund des offenen Studiendesigns ergeben sich Einschränkungen, die die Aussagekraft der Ergebnisse minimieren. Darüber hinaus weist die Studie methodische Limitationen auf. Dazu zählen das Fehlen von patientenindividuellen vorab definierten Therapiezielen sowie Unsicherheiten hinsichtlich einer fachinformationskonformen Behandlung der Personen mit Tirzepatid, die per Randomisierung den Armen mit höheren Tirzepatid-Dosierungen zugeteilt wurden.</p> <p>Insgesamt wird daher die Aussagesicherheit in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p> |



Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Eine Patientenindividualisierung wurde bereits in der NVL von 2014 empfohlen und nicht erst durch die aktuelle NVL (2023), so dass bereits in diesem Zeitraum ein vergleichbarer Sachverhalt vorlag. Vergleichbare Studien in Nutzenbewertungsverfahren im Bereich des T2DM der letzten Jahre insbesondere zu Dulaglutid (9, 10) wurden dabei vom G-BA akzeptiert und führten zur Ableitung eines ZN.</li><li>- Die in die SURPASS-4-Studie eingeschlossenen Patienten erfüllen die vom G-BA definierten Kriterien für insulin-naive Patienten mit CV-Vorerkrankung, die erstmalig eine basal unterstützte orale Therapie (BOT) erhalten (AWG c2). Die im Dossier dargestellte Teilpopulation spiegelt das derzeitige gängige Vorgehen in Bezug auf ihre Vortherapien wider und entspricht somit der aktuellen Versorgungsrealität.</li></ul> <p>Auf die verschiedenen Kritikpunkte des IQWiG zur Eignung der SURPASS-4 und -6-Studien wird im Folgenden unter den spezifischen Aspekten detailliert eingegangen. Kritikpunkte des IQWiG, die sowohl auf die SURPASS-4 und SURPASS-6-Studie zutreffen, werden gemeinsam abgehandelt.</p> |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile          | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------|---|---|
| S. 12, 14 ff, 28, 37 ff. | <p>Anmerkung:</p> <p><b>Thema: keine Festlegung patientenindividueller HbA1c-Zielwerte</b></p> <p>Das IQWiG stellt als maßgeblichen Kritikpunkt in der Nutzenbewertung fest, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Dossier dargestellten Studien (SURPASS-4 und SURPASS-6) - nicht geeignet sind, einen ZN nachzuweisen, da keine Festlegung patientenindividueller HbA1c-Zielwerte erfolgte (2).</p> <p>Dabei verweist das IQWiG auf die NVL T2DM, in der ein HbA1c-Zielkorridor zwischen 6,5% und 8,5% angegeben, jedoch im Rahmen der Therapie des T2DM individualisierte Therapieziele für den HbA1c-Wert vereinbart werden sollen (Empfehlungsgrad A), da die Patientinnen und Patienten von unterschiedlichen Zielwerten profitierten (11). Die patientenindividuellen Zielbereiche für HbA1c wären gemeinsam mit den Patientinnen und Patienten zu vereinbaren und auf ihre individuellen Bedürfnisse und ihren Alltag abzustimmen. Des Weiteren wäre im Behandlungsverlauf eine wiederholte Überprüfung der Therapieziele nötig. Dieses wäre in den Studien nicht erfolgt. Vielmehr mussten die Patientinnen und Patienten ihre</p> |   |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Nüchternblutzucker-Werte durch Anpassungen der Insulindosis auf einen festen Zielbereich zwischen 100 bis 125 mg/dl titrieren. Infolgedessen wäre die Studie SURPASS-6 nicht für die Nutzenbewertung geeignet (2).</p> <p><b>Position von Lilly</b></p> <p><b><u>SURPASS-6: AWG d1 und d2</u></b></p> <p>Zum Kritikpunkt des IQWiG, dass die vorgelegten Studien nicht geeignet wären, einen ZN nachzuweisen, da keine Festlegung patientenindividueller HbA1c-Zielwerte erfolgt sei, wird seitens Lilly auf die folgenden Aspekte eingegangen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Empfehlungen der NVL und der Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)-Praxisempfehlungen im Hinblick auf das vorliegende Patientenkollektiv der SURPASS-6-Studie</li> <li>2. Mögliche Dosisanpassungen und Therapieeskalation Insulin (Individualisierung über Insulinanpassungen), Therapie mit Metformin</li> </ol> | <p><b><u>Patientengruppe d1)</u></b></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurden Daten der Studie SURPASS-6 vorgelegt.</p> <p><b><u>Studie SURPASS-6</u></b></p> <p>SURPASS 6 ist eine offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie mit 4 parallelen Behandlungsarmen. Die Studie untersucht den Vergleich von Tirzepatid (3 Arme, je 5 mg, 10 mg bzw. 15 mg pro Woche) jeweils in Kombination mit Insulin glargin und ggf. (±) Metformin gegenüber einer Kombination von Insulin glargin und Insulin lispro ± Metformin. Die Behandlungsphase dauerte 52 Wochen.</p> |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p>3. Auswertung der schweren und nicht schweren Hypoglykämien in Abhängigkeit der Nüchtern(serum)blutglukose (FSG)-Korridore</p> <p>4. Auswertung der HbA1c-Korridore im Zeitverlauf der Studie</p> <p>5. G-BA Beratung</p> <p>6. Umgang in bisherigen Nutzenbewertungsverfahren mit Bezug auf die NVL</p> <p><b><u>1) Empfehlungen der NVL und der DDG-Praxisempfehlungen im Hinblick auf das vorliegende Patientenkollektiv der SURPASS-6-Studie:</u></b></p> <p>Gemäß allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse liegt der HbA1c-Zielwert zur Primärprävention von Folgekomplikationen des T2DM im Regelfall bei &lt;7,5% (12). In der NVL wird ein HbA1c-Zielkorridor zwischen 6,5% und 8,5% angegeben. Der in den DDG-Praxisempfehlungen genannte HbA1c-Zielkorridor beträgt 6,5%–7,5%. Dieser kann auch bei älteren Patienten mit geringer Komorbidität und nicht vorhandener bzw. geringer kognitiver Einschränkung angestrebt werden, um die Vorteile einer intensiven Therapie erreichen zu können. Bei multimorbiden älteren</p> | <p><b><u>Population der Studie SURPASS-6</u></b></p> <p>In die Studie SURPASS-6 wurden Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die trotz eines mindestens 90-tägigen Insulinregimes bestehend aus einem Basalinsulin in Kombination mit bis zu 2 oralen Antidiabetika (<i>Metformin, Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren</i>) einen HbA1c-Wert im Bereich von 7,5 % bis 11 % aufwiesen. Für einen Einschluss in die Studie musste zudem ein BMI von 23 bis 45 kg/m<sup>2</sup> vorliegen. Grundsätzlich konnten Erwachsene mit kardiovaskulären Erkrankungen oder hohem kardiovaskulärem Risiko teilnehmen. Explizit ausgeschlossen von der Studie waren Personen mit Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz im Zeitraum von 2 Monaten vor Einschluss, oder Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III oder IV.</p> <p>Insgesamt wurden 1 428 Personen in die Studie eingeschlossen und den 4 Behandlungsarmen randomisiert zugeteilt (<i>ca. je 239 Personen pro Tirzepatid-Arm + Insulin glargin ± Metformin versus 711 Personen im Vergleichsarm mit Insulin glargin + Insulin lispro ± Metformin</i>).</p> <p><b><u>Relevante Teilpopulation für die Patientengruppe d1</u></b></p> <p>Relevant für die Bewertung der Patientenpopulation d1 ist der Anteil der Studienteilnehmenden, die zu Studienbeginn keine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung aufwiesen. Dieser Anteil lag bei 82 % der Gesamtstudienpopulation. Entsprechend erhielten</p> |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | <p>Menschen und Menschen mit stark eingeschränkter Lebenserwartung oder auch bei Einsatz antidiabetischer Medikamente ohne intrinsisches Hypoglykämierisiko können Zielkorridore individuell (nach oben oder unten) variiert werden (13). Auch gemäß der NVL können weniger strenge Zielwerte z. B. für ältere Patienten mit begrenzter Lebenserwartung und mehreren Komorbiditäten, sowie dem Risiko für das Auftreten von Hypoglykämien, gelten. Der Begriff der Multimorbidität ist dabei unscharf definiert. Die S3-Leitlinie „Multimorbidität“ der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) führt den Begriff als das gleichzeitige Vorliegen von mehreren chronischen Erkrankungen bei derselben Person ein, wobei <math>\geq 3</math> chronische Diagnosen, <math>\geq 2</math> chronische Diagnosen, <math>\geq 2</math> Diagnosen, inklusive Symptomkomplexe wie Gebrechlichkeit oder chronische Schmerzen oder nur bestimmte Diagnosekombinationen mit Berücksichtigung der Krankheitsschwere zum Tragen kommen können. Die DEGAM weist ebenso auf die starke Altersabhängigkeit der Multimorbidität hin (14).</p> <p>In die SURPASS-6-Studie waren nur Patienten eingeschlossen, die aufgrund ihrer Vortherapien und ihres Krankheitsstatus eine Therapieeskalation hin zu einer ICT benötigen. In die Studie wurden</p> | <p>584 Personen das Basalinsulin mit Tirzepatid (5 mg, 10 mg bzw. 15 mg) während 587 Personen im Vergleichsarm mit Insulin glargin und Insulin lispro behandelt wurden.</p> <p><u>Behandlungsphase und zielwertbasierte Titration anhand Nüchternblutzucker-Werte</u></p> <p>Bis zu 10 Wochen vor Randomisierung erfolgte eine sogenannte Insulin-Optimierungsphase. Dabei mussten die Teilnehmenden, deren Insulinregime nicht aus Insulin glargin bestand, auf Insulin glargin (U100) umgestellt werden. Gleichzeitig musste die in der Vorbehandlung verabreichte orale antidiabetische Therapie mit Ausnahme von Metformin abgesetzt werden.</p> <p>Mit Beginn der Studienbehandlung erfolgte bei allen randomisierten Patientinnen und Patienten eine Reduktion der Dosis von Insulin glargin um 30 %, um das Risiko von Hypoglykämien zu reduzieren. Anschließend wurden Insulin glargin und Insulin lispro nach einem vordefinierten Schema titriert. Dabei wurde für alle Studienteilnehmenden ein Nüchternblutzucker-Zielwert von 100 bis 125 mg/dl angestrebt.</p> <p>Analog wie in der oben beschriebenen Studie SURPASS-4 wurden in der Studie SURPASS-6 keine vorab definierten patientenindividuellen Therapieziele vereinbart, obwohl dies in den Leitlinien empfohlen wird (s.o.). Auch die Behandlung mit den</p> |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>keine Patienten aufgenommen, die eine niedrige Lebenserwartung hatten, höhergradig multimorbid waren oder eingeschränkte kognitive Fähigkeiten aufwiesen (15). Dies entspricht der üblichen Praxis von klinischen Studien in der Diabetologie. Mit den Voruntersuchungen und den üblichen Arzt-/Patientengesprächen zu den Einschluss- und Ausschlusskriterien vor dem Start der Studie wurde sichergestellt, dass nur Patienten therapiert wurden, die der Behandlung zugestimmt haben (Patientenwunsch), die der Belastung der Therapie gewachsen waren und für die das vorliegende Titrationsziel klinisch geeignet war.</p> <p>Das in die Studie eingeschlossene Patientenkollektiv hatte im Mittel einen HbA1c-Wert, der über dem von der NVL empfohlenen HbA1c Zielkorridor von 8,5% lag, also eine Therapieeskalation angezeigt war. Wie bei Patienten üblich, die sich in einem Progressionsstadium befinden, das eine ICT erfordert, lag die Diabetesdauer im Mittel bei ca. 13 Jahren (AWG d1) bzw. 15 Jahren (AWG d2) (siehe auch nachfolgende Tabellen Patientencharakteristika) (7).</p> <p>Es ist auch davon auszugehen, dass sich wesentliche therapierelevante Charakteristika oder Entscheidungskriterien im Verlauf der 52-wöchigen SURPASS-6-Studie nicht geändert haben</p> | <p>unterschiedlichen Dosierungen von Tirzepatid erfolgte, wie in der Studie SURPASS-4, zufällig per Randomisierung. Es wurde dabei nicht vorab geprüft, welche Personen in den Interventionsarmen zweifelsohne Bedarf für höhere Tirzepatid-Dosierungen hatten. Trotz dieser Unsicherheiten werden die Daten der Teilpopulation d1 der Studie SURPASS-6 für die frühe Nutzenbewertung herangezogen.</p> |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>bzw. Vorgaben zur Therapieflexibilität während der Studie dies ggf. aufgreifen konnten.</p> <p>In der klinischen Praxis erfolgt die Umsetzung einer HbA1c-Zielerreichung bei Personen mit Insulintherapie über die Dosismodulation von Basal- und/oder Bolusinsulin anhand zeitnah durchgeführter Blutzuckermessungen (z.B. morgens nüchtern), da der HbA1c-Wert u.a. von der Höhe des mittleren Blutzuckers über einen Zeitraum von ca. 3 Monaten abhängt. Die DDG-Praxisempfehlungen nennen hierbei als Orientierungsgröße des Therapieziels Nüchtern-Plasmaglukose Werte von 100-125 mg/dl (13).</p> <p>Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv handelt es sich somit um Patienten, die aufgrund ihres Krankheitszustandes und Risikoprofils einer Optimierung des HbA1c-Zielwertes bedurften und dieser auch gewachsen waren, und auf Nüchtern-Plasmaglukose Werte von 100-125 mg/dl über die Insulintitration eingestellt werden konnten.</p> <p>Die Vorgaben für das Insulinmanagement in der Studie stellte dann gleichzeitig sicher, dass die Therapie risikoadjustiert und individuell angepasst werden konnte (Details siehe Punkt Nr. 2).</p> |   |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile                       | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |   |                              |                     |      |      |                  |  |  |           |      |      |           |      |      |           |      |      |           |     |     |                   |  |  |                       |      |      |                       |      |      |                       |      |      |   |
|---------------------------------------|--|---|---|------------------------------|---------------------|------|------|------------------|--|--|-----------|------|------|-----------|------|------|-----------|------|------|-----------|-----|-----|-------------------|--|--|-----------------------|------|------|-----------------------|------|------|-----------------------|------|------|---|
|                                       | <p>Tabelle: Übersicht ausgewählter Patientencharakteristika der SURPASS-6-Studie: AWG d1</p> <table border="1" data-bbox="288 676 1169 1375"> <thead> <tr> <th data-bbox="288 676 600 810">Teil-AWG<br/>Demografische<br/>Merkmale</th> <th data-bbox="600 676 902 810">d1<br/>Tirzepatid (gepoolte<br/>Dosierungen)<br/>(N=584)</th> <th data-bbox="902 676 1169 810">Insulin<br/>(N=587)<br/>lispro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="288 810 600 868">Alter in Jahren, MW</td> <td data-bbox="600 810 902 868">57,5</td> <td data-bbox="902 810 1169 868">58,1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 868 600 925">Altersklasse (%)</td> <td data-bbox="600 868 902 925"></td> <td data-bbox="902 868 1169 925"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 925 600 983">&lt;65 Jahre</td> <td data-bbox="600 925 902 983">73,3</td> <td data-bbox="902 925 1169 983">71,9</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 983 600 1040">≥65 Jahre</td> <td data-bbox="600 983 902 1040">26,7</td> <td data-bbox="902 983 1169 1040">28,1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1040 600 1098">&lt;75 Jahre</td> <td data-bbox="600 1040 902 1098">97,9</td> <td data-bbox="902 1040 1169 1098">98,1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1098 600 1155">≥75 Jahre</td> <td data-bbox="600 1098 902 1155">2,1</td> <td data-bbox="902 1098 1169 1155">1,9</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1155 600 1212">BMI-Kategorie (%)</td> <td data-bbox="600 1155 902 1212"></td> <td data-bbox="902 1155 1169 1212"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1212 600 1270">&lt;27 kg/m<sup>2</sup></td> <td data-bbox="600 1212 902 1270">10,8</td> <td data-bbox="902 1212 1169 1270">10,2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1270 600 1327">≥27 kg/m<sup>2</sup></td> <td data-bbox="600 1270 902 1327">89,2</td> <td data-bbox="902 1270 1169 1327">89,8</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1327 600 1375">&lt;30 kg/m<sup>2</sup></td> <td data-bbox="600 1327 902 1375">30,3</td> <td data-bbox="902 1327 1169 1375">31,3</td> </tr> </tbody> </table> | Teil-AWG<br>Demografische<br>Merkmale               | d1<br>Tirzepatid (gepoolte<br>Dosierungen)<br>(N=584) | Insulin<br>(N=587)<br>lispro | Alter in Jahren, MW | 57,5 | 58,1 | Altersklasse (%) |  |  | <65 Jahre | 73,3 | 71,9 | ≥65 Jahre | 26,7 | 28,1 | <75 Jahre | 97,9 | 98,1 | ≥75 Jahre | 2,1 | 1,9 | BMI-Kategorie (%) |  |  | <27 kg/m <sup>2</sup> | 10,8 | 10,2 | ≥27 kg/m <sup>2</sup> | 89,2 | 89,8 | <30 kg/m <sup>2</sup> | 30,3 | 31,3 | <p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.<br/>Es wird auf die Ausführungen auf Seite 31 ff. verwiesen.</p> |
| Teil-AWG<br>Demografische<br>Merkmale | d1<br>Tirzepatid (gepoolte<br>Dosierungen)<br>(N=584)  | Insulin<br>(N=587)<br>lispro                        |   |                              |                     |      |      |                  |  |  |           |      |      |           |      |      |           |      |      |           |     |     |                   |  |  |                       |      |      |                       |      |      |                       |      |      |   |
| Alter in Jahren, MW                   | 57,5   | 58,1  |   |                              |                     |      |      |                  |  |  |           |      |      |           |      |      |           |      |      |           |     |     |                   |  |  |                       |      |      |                       |      |      |                       |      |      |   |
| Altersklasse (%)                      |  |   |   |                              |                     |      |      |                  |  |  |           |      |      |           |      |      |           |      |      |           |     |     |                   |  |  |                       |      |      |                       |      |      |                       |      |      |   |
| <65 Jahre                             | 73,3   | 71,9  |   |                              |                     |      |      |                  |  |  |           |      |      |           |      |      |           |      |      |           |     |     |                   |  |  |                       |      |      |                       |      |      |                       |      |      |   |
| ≥65 Jahre                             | 26,7   | 28,1  |   |                              |                     |      |      |                  |  |  |           |      |      |           |      |      |           |      |      |           |     |     |                   |  |  |                       |      |      |                       |      |      |                       |      |      |   |
| <75 Jahre                             | 97,9   | 98,1  |   |                              |                     |      |      |                  |  |  |           |      |      |           |      |      |           |      |      |           |     |     |                   |  |  |                       |      |      |                       |      |      |                       |      |      |   |
| ≥75 Jahre                             | 2,1  | 1,9   |   |                              |                     |      |      |                  |  |  |           |      |      |           |      |      |           |      |      |           |     |     |                   |  |  |                       |      |      |                       |      |      |                       |      |      |   |
| BMI-Kategorie (%)                     |  |   |   |                              |                     |      |      |                  |  |  |           |      |      |           |      |      |           |      |      |           |     |     |                   |  |  |                       |      |      |                       |      |      |                       |      |      |   |
| <27 kg/m <sup>2</sup>                 | 10,8   | 10,2  |   |                              |                     |      |      |                  |  |  |           |      |      |           |      |      |           |      |      |           |     |     |                   |  |  |                       |      |      |                       |      |      |                       |      |      |   |
| ≥27 kg/m <sup>2</sup>                 | 89,2   | 89,8  |   |                              |                     |      |      |                  |  |  |           |      |      |           |      |      |           |      |      |           |     |     |                   |  |  |                       |      |      |                       |      |      |                       |      |      |   |
| <30 kg/m <sup>2</sup>                 | 30,3   | 31,3  |   |                              |                     |      |      |                  |  |  |           |      |      |           |      |      |           |      |      |           |     |     |                   |  |  |                       |      |      |                       |      |      |                       |      |      |   |



Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |      |      |                       |      |      |           |  |  |    |      |      |                                   |  |  |    |       |       |                |      |      |                     |  |  |                  |     |     |                  |      |      |  |  |  |  |
|--|---|---|------|------|-----------------------|------|------|-----------|--|--|----|------|------|-----------------------------------|--|--|----|-------|-------|----------------|------|------|---------------------|--|--|------------------|-----|-----|------------------|------|------|--|--|--|--|
|  | <table border="1"> <tr> <td>≥30 bis &lt;35 kg/m<sup>2</sup></td> <td>36,5</td> <td>36,6</td> </tr> <tr> <td>≥35 kg/m<sup>2</sup></td> <td>33,2</td> <td>32,0</td> </tr> <tr> <td>HbA1c (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>MW</td> <td>8,82</td> <td>8,84</td> </tr> <tr> <td>Dauer der T2DM-Erkrankung (Jahre)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>MW</td> <td>13,14</td> <td>13,64</td> </tr> <tr> <td>Hypertonie (%)</td> <td>74,8</td> <td>76,9</td> </tr> <tr> <td>UACR-Kategorie, (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Makroalbuminurie</td> <td>9,0</td> <td>9,3</td> </tr> <tr> <td>Mikroalbuminurie</td> <td>23,5</td> <td>26,6</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; MW: Mittelwert; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; UACR: Albumin-Kreatinin-Quotient</td> </tr> </table> <p>Tabelle: Übersicht ausgewählter Patientencharakteristika der SURPASS-6-Studie: AWG d2</p> | ≥30 bis <35 kg/m <sup>2</sup>                       | 36,5 | 36,6 | ≥35 kg/m <sup>2</sup> | 33,2 | 32,0 | HbA1c (%) |  |  | MW | 8,82 | 8,84 | Dauer der T2DM-Erkrankung (Jahre) |  |  | MW | 13,14 | 13,64 | Hypertonie (%) | 74,8 | 76,9 | UACR-Kategorie, (%) |  |  | Makroalbuminurie | 9,0 | 9,3 | Mikroalbuminurie | 23,5 | 26,6 | Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; MW: Mittelwert; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; UACR: Albumin-Kreatinin-Quotient |  |  | <p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| ≥30 bis <35 kg/m <sup>2</sup>  | 36,5  | 36,6  |      |      |                       |      |      |           |  |  |    |      |      |                                   |  |  |    |       |       |                |      |      |                     |  |  |                  |     |     |                  |      |      |  |  |  |  |
| ≥35 kg/m <sup>2</sup>  | 33,2  | 32,0  |      |      |                       |      |      |           |  |  |    |      |      |                                   |  |  |    |       |       |                |      |      |                     |  |  |                  |     |     |                  |      |      |  |  |  |  |
| HbA1c (%)  |   |   |      |      |                       |      |      |           |  |  |    |      |      |                                   |  |  |    |       |       |                |      |      |                     |  |  |                  |     |     |                  |      |      |  |  |  |  |
| MW   | 8,82  | 8,84  |      |      |                       |      |      |           |  |  |    |      |      |                                   |  |  |    |       |       |                |      |      |                     |  |  |                  |     |     |                  |      |      |  |  |  |  |
| Dauer der T2DM-Erkrankung (Jahre)  |   |   |      |      |                       |      |      |           |  |  |    |      |      |                                   |  |  |    |       |       |                |      |      |                     |  |  |                  |     |     |                  |      |      |  |  |  |  |
| MW   | 13,14   | 13,64   |      |      |                       |      |      |           |  |  |    |      |      |                                   |  |  |    |       |       |                |      |      |                     |  |  |                  |     |     |                  |      |      |  |  |  |  |
| Hypertonie (%)   | 74,8  | 76,9  |      |      |                       |      |      |           |  |  |    |      |      |                                   |  |  |    |       |       |                |      |      |                     |  |  |                  |     |     |                  |      |      |  |  |  |  |
| UACR-Kategorie, (%)  |   |   |      |      |                       |      |      |           |  |  |    |      |      |                                   |  |  |    |       |       |                |      |      |                     |  |  |                  |     |     |                  |      |      |  |  |  |  |
| Makroalbuminurie   | 9,0   | 9,3   |      |      |                       |      |      |           |  |  |    |      |      |                                   |  |  |    |       |       |                |      |      |                     |  |  |                  |     |     |                  |      |      |  |  |  |  |
| Mikroalbuminurie   | 23,5  | 26,6  |      |      |                       |      |      |           |  |  |    |      |      |                                   |  |  |    |       |       |                |      |      |                     |  |  |                  |     |     |                  |      |      |  |  |  |  |
| Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; MW: Mittelwert; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; UACR: Albumin-Kreatinin-Quotient |   |   |      |      |                       |      |      |           |  |  |    |      |      |                                   |  |  |    |       |       |                |      |      |                     |  |  |                  |     |     |                  |      |      |  |  |  |  |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> |   |                        | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)      |
|-----------------|--|---|------------------------|--|
|                 | Teil-AWG d2 Demografische Merkmale   | Tirzepatid (gepoolte Dosierungen) (N=133) | Insulin lispro (N=124) | Es wird auf die Ausführungen auf Seite 31 ff. verwiesen. |
|                 | Alter in Jahren (MW)   | 63,5                                      | 63,4                   |  |
|                 | Altersklasse (%)   |   |                        |  |
|                 | <65 Jahre  | 53,4                                      | 47,6                   |  |
|                 | ≥65 Jahre  | 46,6                                      | 52,4                   |  |
|                 | <75 Jahre  | 93,2                                      | 91,1                   |  |
|                 | ≥75 Jahre  | 6,8                                       | 8,9                    |  |
|                 | BMI-Kategorie (%)  |   |                        |  |
|                 | <27 kg/m <sup>2</sup>  | 9,0                                       | 9,7                    |  |
|                 | ≥27 kg/m <sup>2</sup>  | 91,0                                      | 90,3                   |  |
|                 | <30 kg/m <sup>2</sup>  | 24,8                                      | 38,7                   |  |
|                 | ≥30 bis <35 kg/m <sup>2</sup>  | 39,1                                      | 37,1                   |  |
|                 | ≥35 kg/m <sup>2</sup>  | 36,1                                      | 24,2                   |  |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |  |  |    |      |      |                                   |  |  |    |       |       |                |      |      |                     |  |  |                  |      |      |                  |      |      |  |  |  |  |
|--|--|---|--|--|----|------|------|-----------------------------------|--|--|----|-------|-------|----------------|------|------|---------------------|--|--|------------------|------|------|------------------|------|------|--|--|--|--|
|  | <table border="1"> <tr> <td>HbA1c (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>MW</td> <td>8,73</td> <td>8,65</td> </tr> <tr> <td>Dauer der T2DM-Erkrankung (Jahre)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>MW</td> <td>15,51</td> <td>15,51</td> </tr> <tr> <td>Hypertonie (%)</td> <td>89,5</td> <td>90,3</td> </tr> <tr> <td>UACR-Kategorie, (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Makroalbuminurie</td> <td>15,4</td> <td>13,4</td> </tr> <tr> <td>Mikroalbuminurie</td> <td>24,6</td> <td>28,6</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; MW: Mittelwert; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; UACR: Albumin-Kreatinin-Quotient</td> </tr> </table> <p>Entsprechend der Dokumentation in der SURPASS-6-Studie lag bei ca. 18% der Patienten der SURPASS-6 Gesamtpopulation (bzw. bei allen Patienten der CVD-Teilpopulation, AWG d2) eine manifeste CV-Erkrankung vor, definiert als das Vorliegen mindestens eines der folgenden Merkmale zu Studienbeginn: Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris</p> | HbA1c (%)   |  |  | MW | 8,73 | 8,65 | Dauer der T2DM-Erkrankung (Jahre) |  |  | MW | 15,51 | 15,51 | Hypertonie (%) | 89,5 | 90,3 | UACR-Kategorie, (%) |  |  | Makroalbuminurie | 15,4 | 13,4 | Mikroalbuminurie | 24,6 | 28,6 | Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; MW: Mittelwert; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; UACR: Albumin-Kreatinin-Quotient |  |  |  |
| HbA1c (%)  |  |   |  |  |    |      |      |                                   |  |  |    |       |       |                |      |      |                     |  |  |                  |      |      |                  |      |      |  |  |  |  |
| MW   | 8,73   | 8,65  |  |  |    |      |      |                                   |  |  |    |       |       |                |      |      |                     |  |  |                  |      |      |                  |      |      |  |  |  |  |
| Dauer der T2DM-Erkrankung (Jahre)  |  |   |  |  |    |      |      |                                   |  |  |    |       |       |                |      |      |                     |  |  |                  |      |      |                  |      |      |  |  |  |  |
| MW   | 15,51  | 15,51   |  |  |    |      |      |                                   |  |  |    |       |       |                |      |      |                     |  |  |                  |      |      |                  |      |      |  |  |  |  |
| Hypertonie (%)   | 89,5   | 90,3  |  |  |    |      |      |                                   |  |  |    |       |       |                |      |      |                     |  |  |                  |      |      |                  |      |      |  |  |  |  |
| UACR-Kategorie, (%)  |  |   |  |  |    |      |      |                                   |  |  |    |       |       |                |      |      |                     |  |  |                  |      |      |                  |      |      |  |  |  |  |
| Makroalbuminurie   | 15,4   | 13,4  |  |  |    |      |      |                                   |  |  |    |       |       |                |      |      |                     |  |  |                  |      |      |                  |      |      |  |  |  |  |
| Mikroalbuminurie   | 24,6   | 28,6  |  |  |    |      |      |                                   |  |  |    |       |       |                |      |      |                     |  |  |                  |      |      |                  |      |      |  |  |  |  |
| Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; MW: Mittelwert; T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus; UACR: Albumin-Kreatinin-Quotient |  |   |  |  |    |      |      |                                   |  |  |    |       |       |                |      |      |                     |  |  |                  |      |      |                  |      |      |  |  |  |  |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | <p>oder Herzinsuffizienz, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Zustand nach arterieller Revaskularisation der unteren Extremitäten, Karotis-Revaskularisation oder bekannte Erkrankung der Koronararterien.</p> <p><b><u>2) Mögliche Dosisanpassungen und Therapieeskalation Insulin (Individualisierung über Insulinanpassungen), Therapie mit Metformin:</u></b></p> <p>Das Studienprotokoll der SURPASS-6-Studie verweist explizit darauf, dass sowohl Insulin lispro, als auch Insulin glargin an die individuellen Bedürfnisse der Patienten entsprechend dem Titrationsalgorithmus angepasst werden soll. Folgende Angaben zum Insulinmanagement während der gesamten Studie wurden in Abschnitt 6.1.2 des Protokolls definiert:</p> <p>Die Patienten sind selbst verantwortlich für die Insulin-Dosisanpassungen. Die Patienten wurden angewiesen, das Studienzentrum zu kontaktieren, wenn sie nicht in der Lage waren, eine Entscheidung über die angemessene Dosisanpassung zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie zu treffen. Das Studienpersonal wird zu jeder Visite verifizieren, ob die Anpassungen der Dosierung vorgenommen</p> | <p>Es wird auf die Ausführungen auf Seite 30 ff. verwiesen.</p> <p>Zudem wird auf das Addendum A24-32 zur Dossierbewertung von Tirzepatid verwiesen.</p> <p>Zu den Insulin-Dosisbewertungen wird gemäß Addendum <a href="#">[Link]</a> Folgendes festgestellt:</p> <p><i>„Der pU legt mit seiner Stellungnahme zur Nutzenbewertung A23-112 Zusammenfassungen der Insulin-Dosisbewertung für den Vergleichsarm der mit Metformin + SGLT2-Inhibitor vorbehandelten Teilpopulation der Studie SURPASS-4 sowie für die beiden Behandlungsarme der vorgelegten Teilpopulation der Studie SURPASS-6 vor.</i></p> <p><i>Wie in der Nutzenbewertung A23-112 beschrieben erfolgte im Vergleichsarm der Studie SURPASS-4 eine 1-wöchentliche Anpassung</i></p> |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>wurden und ob die Anpassung der Insulindosierung angemessen war. Falls erforderlich, wird das Studienpersonal weitere Anpassungen basierend auf dem Review der dokumentierten Daten (z.B. in den Patienten-Tagebüchern) seit der letzten Visite vorschlagen (15).</p> <p>Die Prüfarzte sollen die Interaktion mit den Patienten über die gesamte Studiendauer beibehalten, mit einem Monitoring der Blutzuckerselbstmessung (Self-Monitoring of Blood Glucose, SMBG), des Hypoglykämie-Risikos und die glykämische Kontrolle der Patienten durch Anpassung der Insulindosierung optimieren bzw. beibehalten. Eine klinische Beurteilung ist notwendig, um ein erhöhtes Risiko für die Patientensicherheit zu vermeiden und muss stets die Protokoll-Richtlinien überstimmen, sofern es vom Prüfarzt für erforderlich gehalten wird (15).</p> <p>In seltenen Fällen, bestand ebenfalls die Option oder es konnte für die Patienten erforderlich werden, die Studienintervention endgültig zu beenden. Wenn die Studienintervention endgültig beendet wurde, bleiben die Patienten in der Studie und komplettieren alle Studienvisiten (15).</p> | <p><i>der Insulin glargin Dosis anhand von Messungen des Nüchternblutzuckers und des entsprechenden Zielwertes von &lt; 100 mg/dl. Entsprechende Dosisanpassungen wurden in der vorliegenden Teilpopulation weitestgehend durchgeführt. Bei der Umsetzung wichen jedoch 57 % der Patientinnen und Patienten aus eigener Entscheidung vom Titrationsschema für Insulin glargin ab. Der Hauptgrund war hier mit 46 % maßgeblich die Angst vor Hypoglykämien. Des Weiteren wurde bei 46 % der Patientinnen und Patienten nach Entscheidung der Prüfarztin oder des Prüfarztes vom Titrationsschema für Insulin glargin abgewichen. Der häufigste Grund für die Entscheidung der Prüfarztin bzw. des Prüfarztes war dabei ebenfalls das Risiko einer Hypoglykämie mit 38,5 %.</i></p> <p><i>Für die Studie SURPASS-6 zeigt sich eine ähnliche Konstellation bezüglich der Insulin-Dosisabweichungen im Vergleichsarm, wobei insgesamt etwa 70 % der Patientinnen und Patienten aus eigener Entscheidung und etwa 22 % nach Entscheidung der Prüfarztin / des Prüfarztes vom Insulin lispro Titrationsschema abwichen. Der häufigste Grund für die Dosisabweichungen waren ebenfalls die</i></p> |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Eine vorzeitige Beendigung der Studie trat bei 124 Patienten ein (8,7%; 36 Patienten [5,0%] in den Tirzepatid-Armen und 88 Patienten [12,4%] im Insulin lispro-Arm). UE-assoziierte Gründe für eine vorzeitige Beendigung der Studie waren primär durch GI-Ereignisse bedingt, während die nicht UE-bedingten Abbrüche z.B. persönliche Gründe waren.</p> <p>Das Studienprotokoll der SURPASS-6-Studie gibt in Abschnitt 6.6.1 zudem folgende weitere Hinweise zur patientenindividuellen Einstellung in den beiden Studienarmen (15):</p> <p>Management von Hypoglykämien im Tirzepatid-Arm</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Nichtvorliegen anderer offensichtlicher Gründe für eine Hypoglykämie, sollte die Dosis von Insulin glargin zuerst angepasst werden. Bei Fällen von wiederholten Hypoglykämien, auch bei niedrigen Insulin glargin-Dosierungen und trotz Dosisreduktionen entsprechend dem Titrationsalgorithmus, sollte die Applikation von Insulin glargin zeitweise oder permanent abgesetzt werden.</li> <li>• Patienten sollten erneut mit Insulin glargin beginnen, wenn es nach Beurteilung des Prüfarztes sicher ist.</li> </ul> | <p><i>Angst vor einer Hypoglykämie (43,8%; Entscheidung der Patientinnen und Patienten) bzw. das Risiko einer Hypoglykämie (16,8%; Entscheidung der Prüfarztin / des Prüfarztes).</i></p> <p><i>Gemäß pU zeigt dies die Möglichkeit einer patientenindividuellen Therapieanpassung im Verlauf der Studien trotz der Titrationsziele für die Studie SURPASS-6 und den Vergleichsarm der Studie SURPASS-4. Dosisanpassungen waren zwar grundsätzlich möglich und ein gewisser Anteil wich jeweils aufgrund einer patientenindividuellen Entscheidung von dem vorgegebenen Insulin-Titrationschema ab, jedoch stellt dies keine Individualisierung der Therapie im Sinne einer leitliniengerechten Therapie unter Berücksichtigung patientenindividuelle festgelegter Zielwerte dar. Damit bleibt der Kritikpunkt bestehen, dass der HbA1c-Zielwert als übergeordnetes Therapieziel zu Studienbeginn und im weiteren Verlauf nicht patientenindividuell und unter Berücksichtigung weiterer Faktoren wie Alter, körperlichem Zustand, Komorbiditäten, Diabetesdauer, etc. festgelegt wurde.“</i></p> |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <ul style="list-style-type: none"><li>• Die Metformin-Dosierung kann ebenso reduziert oder abgesetzt werden, wenn ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien besteht, allerdings nur nach vorheriger Anpassung des Insulin glargins.</li></ul> <p>Management von Hypoglykämien im Insulin lispro-Arm</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bei Nichtvorliegen anderer offensichtlicher Gründe für eine Hypoglykämie, sollte die Dosis von Insulin glargin und/oder Insulin lispro zuerst angepasst werden, um das Hypoglykämie-Risiko zu reduzieren</li><li>• Wenn der Patient wiederholte Hypoglykämien trotz reduzierter Dosierungen von Insulin glargin hat, kann der Prüfarzt Insulin glargin temporär oder endgültig absetzen.</li><li>• Wenn der Patient wiederholte Hypoglykämien trotz Reduktion der Insulin lispro-Dosierungen hat (weniger als 4 IE am Tag), kann der Prüfarzt zeitweise diese Applikation von Insulin lispro aussetzen. Die übrigen Dosierungen von Insulin lispro an diesem Tag können nach Ermessen des Prüfarztes fortgesetzt werden.</li></ul> |   |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Patienten sollten erneut mit Insulin glargin und/oder den regulären Regimen von Insulin lispro beginnen, wenn es nach Ermessen des Prüfarztes sicher war.</li> <li>• Die Metformin-Dosierung (mediane Dosis bei Baseline 2 g (16)) kann ebenso reduziert oder abgesetzt werden, wenn ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien besteht, allerdings nur nach vorheriger Anpassung von Insulin glargin und/oder Insulin lispro (15). Zudem konnte die Therapie mit Metformin bei Entwicklung einer Kontraindikation abgesetzt werden (15).</li> </ul> <p>Patientenindividuellen Therapieanpassungen</p> <p>Die zuvor genannten Möglichkeiten der patientenindividuellen Therapieanpassungen zeigen sich auch in den nachfolgenden <b>Tabellen</b> Zusammenfassung der Insulin Dosisbewertungen (sowie den <b>Tabellen-7 und -8 im Anhang der Stellungnahme</b>), in denen die dokumentierten Dosisbewertungen für die Gesamtpopulation der SURPASS-6-Studie für Insulin lispro und Insulin glargin dargestellt werden (16). Diese zeigen zwar generell eine Adhärenz zur vorgesehenen Häufigkeit der Dosisanpassungen der Insuline, gleichzeitig aber auch die individuelle Flexibilität in der Handhabung. Die häufigsten Ursachen für eine Abweichung vom empfohlenen</p> |   |



Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Schema der Dosisanpassung beruhten dabei auf Patientenentscheidungen (insbesondere aufgrund der Angst vor Hypoglykämien) und Prüfarztentscheidungen (Risiko von Hypoglykämien). So sind rund 44% bzw. 17% der Patienten mindestens einmal dem Insulindosierungsschema für Insulin lispro im Lispro-Arm aufgrund der Angst vor Hypoglykämien bzw. ein aus Sicht des Prüfarztes erhöhtes Risiko für Hypoglykämien nicht gefolgt (16). Aus demselben Grund sind rund 34% bzw. 14% der Patienten im Lispro-Arm dem Insulindosierungsschema für Insulin glargin nicht nachgekommen (16).</p> <p>Tabelle: Zusammenfassung der Bewertungen der Insulin lispro-Dosierungen- SURPASS-6-Studie</p> |   |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                     |  |             |  |              |  |              |   |             |   |              |  |  |                            |             |                             |             |                            |             |              |             |                             |            |                                 |             |                             |             |              |            |  |
|--|---|---|---------------------|--|-------------|--|--------------|--|--------------|---|-------------|---|--------------|--|--|----------------------------|-------------|-----------------------------|-------------|----------------------------|-------------|--------------|-------------|-----------------------------|------------|---------------------------------|-------------|-----------------------------|-------------|--------------|------------|--|
|  | <p><b>Table GPHD.8.29. Summary of Insulin Lispro Dose Assessments<br/>Safety Population</b></p> <p>Summary of Insulin Lispro Dose Assessments<br/>Safety Population<br/>I8F-MC-GPHD</p> <hr/> <table border="0"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Variable</th> <th style="text-align: right;">Lispro<br/>(N = 708)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Subjects with &gt;=1 insulin dose assessment, n (%)</td> <td style="text-align: right;">700 ( 98.9)</td> </tr> <tr> <td>Total number of assessments prior to week 52, mean(SD)</td> <td style="text-align: right;">240.8(100.5)</td> </tr> <tr> <td>Number of times assessment was performed correctly, mean(SD)</td> <td style="text-align: right;">208.8(106.6)</td> </tr> <tr> <td>Number of times assessment required a dose change, mean(SD)</td> <td style="text-align: right;">127.0(80.1)</td> </tr> <tr> <td>Number of times assessment outcome was followed, mean(SD)</td> <td style="text-align: right;">171.6(109.4)</td> </tr> <tr> <td>Subjects with insulin dose assessment outcome not followed</td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Patient Decision *a, n (%)</td> <td style="text-align: right;">499 ( 70.5)</td> </tr> <tr> <td>        Fear of hypoglycemia, n (%)</td> <td style="text-align: right;">310 ( 43.8)</td> </tr> <tr> <td>        Inadequate training, n (%)</td> <td style="text-align: right;">174 ( 24.6)</td> </tr> <tr> <td>        Other, n (%)</td> <td style="text-align: right;">281 ( 39.7)</td> </tr> <tr> <td>    Did not contact site, n (%)</td> <td style="text-align: right;">93 ( 13.1)</td> </tr> <tr> <td>    Investigator Decision *a, n (%)</td> <td style="text-align: right;">158 ( 22.3)</td> </tr> <tr> <td>        Risk of hypoglycemia, n (%)</td> <td style="text-align: right;">119 ( 16.8)</td> </tr> <tr> <td>        Other, n (%)</td> <td style="text-align: right;">80 ( 11.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelle: Zusammenfassung der Bewertungen der Insulin glargin-Dosierungen- SURPASS-6-Studie</p> | Variable  | Lispro<br>(N = 708) | Subjects with >=1 insulin dose assessment, n (%) | 700 ( 98.9) | Total number of assessments prior to week 52, mean(SD) | 240.8(100.5) | Number of times assessment was performed correctly, mean(SD) | 208.8(106.6) | Number of times assessment required a dose change, mean(SD) | 127.0(80.1) | Number of times assessment outcome was followed, mean(SD) | 171.6(109.4) | Subjects with insulin dose assessment outcome not followed |  | Patient Decision *a, n (%) | 499 ( 70.5) | Fear of hypoglycemia, n (%) | 310 ( 43.8) | Inadequate training, n (%) | 174 ( 24.6) | Other, n (%) | 281 ( 39.7) | Did not contact site, n (%) | 93 ( 13.1) | Investigator Decision *a, n (%) | 158 ( 22.3) | Risk of hypoglycemia, n (%) | 119 ( 16.8) | Other, n (%) | 80 ( 11.3) |  |
| Variable   | Lispro<br>(N = 708)   |   |                     |  |             |  |              |  |              |   |             |   |              |  |  |                            |             |                             |             |                            |             |              |             |                             |            |                                 |             |                             |             |              |            |  |
| Subjects with >=1 insulin dose assessment, n (%)             | 700 ( 98.9)   |   |                     |  |             |  |              |  |              |   |             |   |              |  |  |                            |             |                             |             |                            |             |              |             |                             |            |                                 |             |                             |             |              |            |  |
| Total number of assessments prior to week 52, mean(SD)       | 240.8(100.5)  |   |                     |  |             |  |              |  |              |   |             |   |              |  |  |                            |             |                             |             |                            |             |              |             |                             |            |                                 |             |                             |             |              |            |  |
| Number of times assessment was performed correctly, mean(SD) | 208.8(106.6)  |   |                     |  |             |  |              |  |              |   |             |   |              |  |  |                            |             |                             |             |                            |             |              |             |                             |            |                                 |             |                             |             |              |            |  |
| Number of times assessment required a dose change, mean(SD)  | 127.0(80.1)   |   |                     |  |             |  |              |  |              |   |             |   |              |  |  |                            |             |                             |             |                            |             |              |             |                             |            |                                 |             |                             |             |              |            |  |
| Number of times assessment outcome was followed, mean(SD)    | 171.6(109.4)  |   |                     |  |             |  |              |  |              |   |             |   |              |  |  |                            |             |                             |             |                            |             |              |             |                             |            |                                 |             |                             |             |              |            |  |
| Subjects with insulin dose assessment outcome not followed   |   |   |                     |  |             |  |              |  |              |   |             |   |              |  |  |                            |             |                             |             |                            |             |              |             |                             |            |                                 |             |                             |             |              |            |  |
| Patient Decision *a, n (%)                                   | 499 ( 70.5)   |   |                     |  |             |  |              |  |              |   |             |   |              |  |  |                            |             |                             |             |                            |             |              |             |                             |            |                                 |             |                             |             |              |            |  |
| Fear of hypoglycemia, n (%)                                  | 310 ( 43.8)   |   |                     |  |             |  |              |  |              |   |             |   |              |  |  |                            |             |                             |             |                            |             |              |             |                             |            |                                 |             |                             |             |              |            |  |
| Inadequate training, n (%)                                   | 174 ( 24.6)   |   |                     |  |             |  |              |  |              |   |             |   |              |  |  |                            |             |                             |             |                            |             |              |             |                             |            |                                 |             |                             |             |              |            |  |
| Other, n (%)   | 281 ( 39.7)   |   |                     |  |             |  |              |  |              |   |             |   |              |  |  |                            |             |                             |             |                            |             |              |             |                             |            |                                 |             |                             |             |              |            |  |
| Did not contact site, n (%)                                  | 93 ( 13.1)  |   |                     |  |             |  |              |  |              |   |             |   |              |  |  |                            |             |                             |             |                            |             |              |             |                             |            |                                 |             |                             |             |              |            |  |
| Investigator Decision *a, n (%)                              | 158 ( 22.3)   |   |                     |  |             |  |              |  |              |   |             |   |              |  |  |                            |             |                             |             |                            |             |              |             |                             |            |                                 |             |                             |             |              |            |  |
| Risk of hypoglycemia, n (%)                                  | 119 ( 16.8)   |   |                     |  |             |  |              |  |              |   |             |   |              |  |  |                            |             |                             |             |                            |             |              |             |                             |            |                                 |             |                             |             |              |            |  |
| Other, n (%)   | 80 ( 11.3)  |   |                     |  |             |  |              |  |              |   |             |   |              |  |  |                            |             |                             |             |                            |             |              |             |                             |            |                                 |             |                             |             |              |            |  |

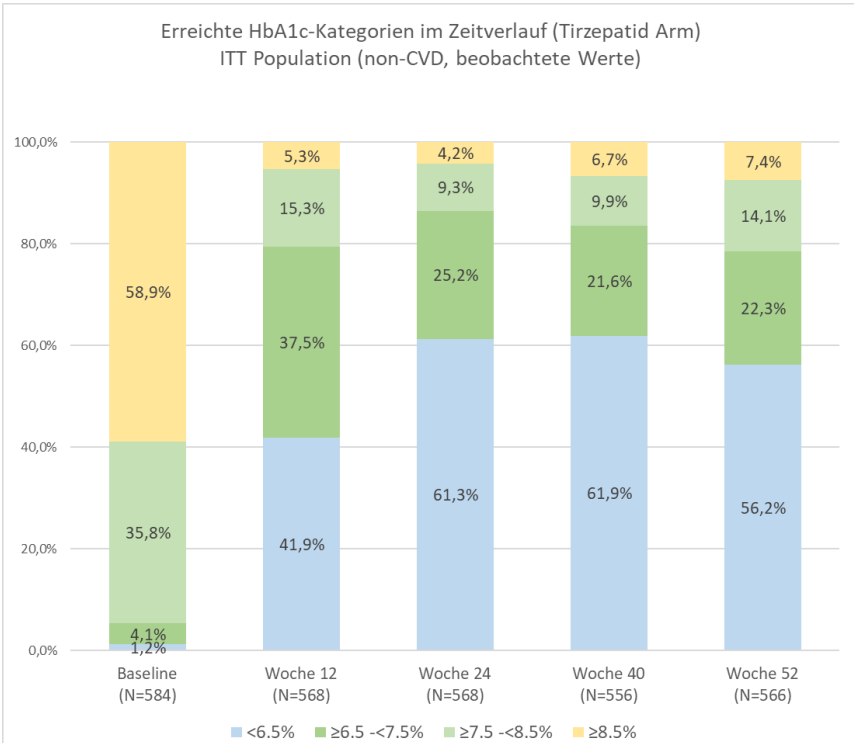
| Seite, Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                       |                       |                       |                     |  |             |             |             |             |  |            |            |            |            |  |            |            |            |            |   |            |           |            |            |   |            |            |            |            |  |  |  |  |  |                            |             |             |             |             |                             |            |            |            |             |                            |            |            |            |             |              |            |            |            |             |                             |           |           |           |           |                                 |            |            |            |             |                             |            |            |           |            |              |           |           |           |            |  |
|--|---|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|--|-------------|-------------|-------------|-------------|--|------------|------------|------------|------------|--|------------|------------|------------|------------|---|------------|-----------|------------|------------|---|------------|------------|------------|------------|--|--|--|--|--|----------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------------------------|------------|------------|------------|-------------|----------------------------|------------|------------|------------|-------------|--------------|------------|------------|------------|-------------|-----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------------------------|------------|------------|------------|-------------|-----------------------------|------------|------------|-----------|------------|--------------|-----------|-----------|-----------|------------|--|
|  | <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><b>Table GPHD.8.31. Summary of Insulin Glargine Dose Assessments Safety Population</b></p> <p>Summary of Insulin Glargine Dose Assessments Safety Population<br/>ISF-MC-GPHD</p> <p style="text-align: right;">Page 1 of 1<br/>09:14 06JAN2023<br/>FDPM</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Variable</th> <th>TZP 5mg<br/>(N = 243)</th> <th>TZP 10mg<br/>(N = 238)</th> <th>TZP 15mg<br/>(N = 236)</th> <th>Lispro<br/>(N = 708)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Subjects with &gt;=1 insulin dose assessment, n (%)</td> <td>240 ( 98.8)</td> <td>237 ( 99.6)</td> <td>234 ( 99.2)</td> <td>700 ( 98.9)</td> </tr> <tr> <td>Total number of assessments prior to week 52, mean(SD)</td> <td>42.6(12.9)</td> <td>41.8(12.9)</td> <td>42.3(12.2)</td> <td>43.4(19.7)</td> </tr> <tr> <td>Number of times assessment was performed correctly, mean(SD)</td> <td>40.3(14.0)</td> <td>38.4(13.9)</td> <td>39.7(12.6)</td> <td>38.7(20.8)</td> </tr> <tr> <td>Number of times assessment required a dose change, mean(SD)</td> <td>15.7(10.7)</td> <td>15.6(9.4)</td> <td>16.2(10.0)</td> <td>20.0(12.9)</td> </tr> <tr> <td>Number of times assessment outcome was followed, mean(SD)</td> <td>35.6(17.6)</td> <td>34.2(14.5)</td> <td>35.1(14.2)</td> <td>32.6(21.5)</td> </tr> <tr> <td>Subjects with insulin dose assessment outcome not followed</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Patient Decision *a, n (%)</td> <td>126 ( 51.9)</td> <td>121 ( 50.8)</td> <td>115 ( 48.7)</td> <td>429 ( 60.6)</td> </tr> <tr> <td>    Fear of hypoglycemia, n (%)</td> <td>55 ( 22.6)</td> <td>38 ( 16.0)</td> <td>50 ( 21.2)</td> <td>244 ( 34.5)</td> </tr> <tr> <td>    Inadequate training, n (%)</td> <td>34 ( 14.0)</td> <td>45 ( 18.9)</td> <td>36 ( 15.3)</td> <td>109 ( 15.4)</td> </tr> <tr> <td>    Other, n (%)</td> <td>77 ( 31.7)</td> <td>61 ( 25.6)</td> <td>57 ( 24.2)</td> <td>213 ( 30.1)</td> </tr> <tr> <td>  Did not contact site, n (%)</td> <td>19 ( 7.8)</td> <td>20 ( 8.4)</td> <td>14 ( 5.9)</td> <td>64 ( 9.0)</td> </tr> <tr> <td>  Investigator Decision *a, n (%)</td> <td>36 ( 14.8)</td> <td>39 ( 16.4)</td> <td>32 ( 13.6)</td> <td>145 ( 20.5)</td> </tr> <tr> <td>    Risk of hypoglycemia, n (%)</td> <td>28 ( 11.5)</td> <td>24 ( 10.1)</td> <td>21 ( 8.9)</td> <td>97 ( 13.7)</td> </tr> <tr> <td>    Other, n (%)</td> <td>15 ( 6.2)</td> <td>23 ( 9.7)</td> <td>14 ( 5.9)</td> <td>75 ( 10.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Im Studienverlauf haben somit regelhaft Abweichungen vom Dosierungsschema sowohl für Insulin lispro als auch Insulin glargin stattgefunden.</p> <p>Neben einer Anpassung der Insulindosis der Therapie bestand auch die Möglichkeit bei guter Blutzucker-Einstellung die Therapie mit Insulin zu beenden, was in Modul 4D für die beiden AWGs in Anhang 4-G.3: <i>Angaben zu Patienten, die ihre Behandlung mit Insulin glargin beenden konnten</i> sowie in Anhang 4-H.3: <i>Angaben zu Patienten, die</i></p> | Variable  | TZP 5mg<br>(N = 243)  | TZP 10mg<br>(N = 238) | TZP 15mg<br>(N = 236) | Lispro<br>(N = 708) | Subjects with >=1 insulin dose assessment, n (%) | 240 ( 98.8) | 237 ( 99.6) | 234 ( 99.2) | 700 ( 98.9) | Total number of assessments prior to week 52, mean(SD) | 42.6(12.9) | 41.8(12.9) | 42.3(12.2) | 43.4(19.7) | Number of times assessment was performed correctly, mean(SD) | 40.3(14.0) | 38.4(13.9) | 39.7(12.6) | 38.7(20.8) | Number of times assessment required a dose change, mean(SD) | 15.7(10.7) | 15.6(9.4) | 16.2(10.0) | 20.0(12.9) | Number of times assessment outcome was followed, mean(SD) | 35.6(17.6) | 34.2(14.5) | 35.1(14.2) | 32.6(21.5) | Subjects with insulin dose assessment outcome not followed |  |  |  |  | Patient Decision *a, n (%) | 126 ( 51.9) | 121 ( 50.8) | 115 ( 48.7) | 429 ( 60.6) | Fear of hypoglycemia, n (%) | 55 ( 22.6) | 38 ( 16.0) | 50 ( 21.2) | 244 ( 34.5) | Inadequate training, n (%) | 34 ( 14.0) | 45 ( 18.9) | 36 ( 15.3) | 109 ( 15.4) | Other, n (%) | 77 ( 31.7) | 61 ( 25.6) | 57 ( 24.2) | 213 ( 30.1) | Did not contact site, n (%) | 19 ( 7.8) | 20 ( 8.4) | 14 ( 5.9) | 64 ( 9.0) | Investigator Decision *a, n (%) | 36 ( 14.8) | 39 ( 16.4) | 32 ( 13.6) | 145 ( 20.5) | Risk of hypoglycemia, n (%) | 28 ( 11.5) | 24 ( 10.1) | 21 ( 8.9) | 97 ( 13.7) | Other, n (%) | 15 ( 6.2) | 23 ( 9.7) | 14 ( 5.9) | 75 ( 10.6) |  |
| Variable   | TZP 5mg<br>(N = 243)  | TZP 10mg<br>(N = 238)                               | TZP 15mg<br>(N = 236) | Lispro<br>(N = 708)   |                       |                     |  |             |             |             |             |  |            |            |            |            |  |            |            |            |            |   |            |           |            |            |   |            |            |            |            |  |  |  |  |  |                            |             |             |             |             |                             |            |            |            |             |                            |            |            |            |             |              |            |            |            |             |                             |           |           |           |           |                                 |            |            |            |             |                             |            |            |           |            |              |           |           |           |            |  |
| Subjects with >=1 insulin dose assessment, n (%)             | 240 ( 98.8)   | 237 ( 99.6)   | 234 ( 99.2)           | 700 ( 98.9)           |                       |                     |  |             |             |             |             |  |            |            |            |            |  |            |            |            |            |   |            |           |            |            |   |            |            |            |            |  |  |  |  |  |                            |             |             |             |             |                             |            |            |            |             |                            |            |            |            |             |              |            |            |            |             |                             |           |           |           |           |                                 |            |            |            |             |                             |            |            |           |            |              |           |           |           |            |  |
| Total number of assessments prior to week 52, mean(SD)       | 42.6(12.9)  | 41.8(12.9)  | 42.3(12.2)            | 43.4(19.7)            |                       |                     |  |             |             |             |             |  |            |            |            |            |  |            |            |            |            |   |            |           |            |            |   |            |            |            |            |  |  |  |  |  |                            |             |             |             |             |                             |            |            |            |             |                            |            |            |            |             |              |            |            |            |             |                             |           |           |           |           |                                 |            |            |            |             |                             |            |            |           |            |              |           |           |           |            |  |
| Number of times assessment was performed correctly, mean(SD) | 40.3(14.0)  | 38.4(13.9)  | 39.7(12.6)            | 38.7(20.8)            |                       |                     |  |             |             |             |             |  |            |            |            |            |  |            |            |            |            |   |            |           |            |            |   |            |            |            |            |  |  |  |  |  |                            |             |             |             |             |                             |            |            |            |             |                            |            |            |            |             |              |            |            |            |             |                             |           |           |           |           |                                 |            |            |            |             |                             |            |            |           |            |              |           |           |           |            |  |
| Number of times assessment required a dose change, mean(SD)  | 15.7(10.7)  | 15.6(9.4)   | 16.2(10.0)            | 20.0(12.9)            |                       |                     |  |             |             |             |             |  |            |            |            |            |  |            |            |            |            |   |            |           |            |            |   |            |            |            |            |  |  |  |  |  |                            |             |             |             |             |                             |            |            |            |             |                            |            |            |            |             |              |            |            |            |             |                             |           |           |           |           |                                 |            |            |            |             |                             |            |            |           |            |              |           |           |           |            |  |
| Number of times assessment outcome was followed, mean(SD)    | 35.6(17.6)  | 34.2(14.5)  | 35.1(14.2)            | 32.6(21.5)            |                       |                     |  |             |             |             |             |  |            |            |            |            |  |            |            |            |            |   |            |           |            |            |   |            |            |            |            |  |  |  |  |  |                            |             |             |             |             |                             |            |            |            |             |                            |            |            |            |             |              |            |            |            |             |                             |           |           |           |           |                                 |            |            |            |             |                             |            |            |           |            |              |           |           |           |            |  |
| Subjects with insulin dose assessment outcome not followed   |   |   |                       |                       |                       |                     |  |             |             |             |             |  |            |            |            |            |  |            |            |            |            |   |            |           |            |            |   |            |            |            |            |  |  |  |  |  |                            |             |             |             |             |                             |            |            |            |             |                            |            |            |            |             |              |            |            |            |             |                             |           |           |           |           |                                 |            |            |            |             |                             |            |            |           |            |              |           |           |           |            |  |
| Patient Decision *a, n (%)                                   | 126 ( 51.9)   | 121 ( 50.8)   | 115 ( 48.7)           | 429 ( 60.6)           |                       |                     |  |             |             |             |             |  |            |            |            |            |  |            |            |            |            |   |            |           |            |            |   |            |            |            |            |  |  |  |  |  |                            |             |             |             |             |                             |            |            |            |             |                            |            |            |            |             |              |            |            |            |             |                             |           |           |           |           |                                 |            |            |            |             |                             |            |            |           |            |              |           |           |           |            |  |
| Fear of hypoglycemia, n (%)                                  | 55 ( 22.6)  | 38 ( 16.0)  | 50 ( 21.2)            | 244 ( 34.5)           |                       |                     |  |             |             |             |             |  |            |            |            |            |  |            |            |            |            |   |            |           |            |            |   |            |            |            |            |  |  |  |  |  |                            |             |             |             |             |                             |            |            |            |             |                            |            |            |            |             |              |            |            |            |             |                             |           |           |           |           |                                 |            |            |            |             |                             |            |            |           |            |              |           |           |           |            |  |
| Inadequate training, n (%)                                   | 34 ( 14.0)  | 45 ( 18.9)  | 36 ( 15.3)            | 109 ( 15.4)           |                       |                     |  |             |             |             |             |  |            |            |            |            |  |            |            |            |            |   |            |           |            |            |   |            |            |            |            |  |  |  |  |  |                            |             |             |             |             |                             |            |            |            |             |                            |            |            |            |             |              |            |            |            |             |                             |           |           |           |           |                                 |            |            |            |             |                             |            |            |           |            |              |           |           |           |            |  |
| Other, n (%)   | 77 ( 31.7)  | 61 ( 25.6)  | 57 ( 24.2)            | 213 ( 30.1)           |                       |                     |  |             |             |             |             |  |            |            |            |            |  |            |            |            |            |   |            |           |            |            |   |            |            |            |            |  |  |  |  |  |                            |             |             |             |             |                             |            |            |            |             |                            |            |            |            |             |              |            |            |            |             |                             |           |           |           |           |                                 |            |            |            |             |                             |            |            |           |            |              |           |           |           |            |  |
| Did not contact site, n (%)                                  | 19 ( 7.8)   | 20 ( 8.4)   | 14 ( 5.9)             | 64 ( 9.0)             |                       |                     |  |             |             |             |             |  |            |            |            |            |  |            |            |            |            |   |            |           |            |            |   |            |            |            |            |  |  |  |  |  |                            |             |             |             |             |                             |            |            |            |             |                            |            |            |            |             |              |            |            |            |             |                             |           |           |           |           |                                 |            |            |            |             |                             |            |            |           |            |              |           |           |           |            |  |
| Investigator Decision *a, n (%)                              | 36 ( 14.8)  | 39 ( 16.4)  | 32 ( 13.6)            | 145 ( 20.5)           |                       |                     |  |             |             |             |             |  |            |            |            |            |  |            |            |            |            |   |            |           |            |            |   |            |            |            |            |  |  |  |  |  |                            |             |             |             |             |                             |            |            |            |             |                            |            |            |            |             |              |            |            |            |             |                             |           |           |           |           |                                 |            |            |            |             |                             |            |            |           |            |              |           |           |           |            |  |
| Risk of hypoglycemia, n (%)                                  | 28 ( 11.5)  | 24 ( 10.1)  | 21 ( 8.9)             | 97 ( 13.7)            |                       |                     |  |             |             |             |             |  |            |            |            |            |  |            |            |            |            |   |            |           |            |            |   |            |            |            |            |  |  |  |  |  |                            |             |             |             |             |                             |            |            |            |             |                            |            |            |            |             |              |            |            |            |             |                             |           |           |           |           |                                 |            |            |            |             |                             |            |            |           |            |              |           |           |           |            |  |
| Other, n (%)   | 15 ( 6.2)   | 23 ( 9.7)   | 14 ( 5.9)             | 75 ( 10.6)            |                       |                     |  |             |             |             |             |  |            |            |            |            |  |            |            |            |            |   |            |           |            |            |   |            |            |            |            |  |  |  |  |  |                            |             |             |             |             |                             |            |            |            |             |                            |            |            |            |             |              |            |            |            |             |                             |           |           |           |           |                                 |            |            |            |             |                             |            |            |           |            |              |           |           |           |            |  |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | <p><i>ihre Behandlung mit Insulin glargin beenden konnten</i> entsprechend dokumentiert wurde. Somit konnten ca. 14% bzw. 10% der Tirzepatid-Patienten (Teil-AWGs d1 und d2) die Behandlung mit Insulin glargin beenden (7), was sowohl die gute Blutzucker-Einstellung als auch die Flexibilität der Therapieanpassungen unterstreicht.</p> <p>Im Rahmen der SURPASS-6 bestand für die Patienten und Prüfarzte somit die Möglichkeit vom Insulindosierungsschema sowohl für Insulin Lispro, als auch für Insulin glargin individuell abzuweichen, was nachweislich im Studienverkauf auch aktiv in Anspruch genommen wurde.</p> <p><b><u>3) Auswertung der schweren und nicht schweren Hypoglykämien in Abhängigkeit der FSG-Korridore (Gesamtpopulation der SURPASS-6-Studie)</u></b></p> <p><b>Schwere Hypoglykämien:</b></p> <p>Die <b>Tabelle-1a im Anhang der Stellungnahme</b> zeigt eine Zusammenfassung der FSG-Kategorien für die einzelnen Visiten und zusätzlich</p> | <p>Es wird auf die Ausführungen auf Seite 30 ff. verwiesen.</p> <p>Zudem wird auf das Addendum A24-32 zur Dossierbewertung von Tirzepatid verwiesen.</p> <p>Zu den Nüchternblutzucker-Kategorien und Häufigkeit von schweren bzw. nicht-schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien wird gemäß Addendum <a href="#">[Link]</a> Folgendes festgestellt:</p> |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p>die Häufigkeit von schweren Hypoglykämien im Studienverlauf für die Gesamtpopulation der SURPASS-6-Studie.</p> <p>Im Ergebnis zeigen sich schwere Hypoglykämien in allen definierten FSG-Kategorien (FSG &lt; 100 mg/dl; 100 mg/dl &lt; FSG &lt; 125 mg/dl; FSG &gt; 125 mg/dl). Die Gesamtrate an Ereignissen mit einer schweren Hypoglykämie ist gering. Schwere Hypoglykämien traten im Kontrollarm überwiegend in mittleren (100&lt;FSG&lt;125 mg/dl) und höheren (FSG &gt;125 mg/dl) Kategorien auf und die vorliegende deskriptive Auswertung lässt damit keinen offensichtlichen Zusammenhang des Auftretens von schweren Hypoglykämien mit der FSG-Kategorie bzw. dem Titrationsziel vermuten. So haben 5 Patienten im Lispro-Arm eine schwere Hypoglykämie zu einem Zeitpunkt erfahren, in dem ihre zuletzt bei einer Visite erfasste FSG &lt; 100 mg/dl lag, 7 Patienten befanden sich in der FSG-Kategorie 100 mg/dl bis 125 mg/dl und 15 Patienten hatten einen FSG &gt; 125 mg/dl. Die Ergebnisse dieses wesentlichen Endpunktes schwere Hypoglykämien wurden damit nicht von der FSG-Kategorie bzw. vom vorliegenden Titrationsziel beeinflusst.</p> <p><b>Nicht-schwere symptomatische Hypoglykämien &lt; 54 mg/dL:</b></p> <p>Die <b>Tabelle-1b</b> zeigt eine Zusammenfassung der FSG-Kategorien für die einzelnen Visiten und zusätzlich die Häufigkeit von nicht-</p> | <p><u>„Studie SURPASS-6</u><br/> <i>Aus dem Vergleich der Anteile der Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Nüchternblutzucker-Kategorien zwischen den beiden Studien wird deutlich, dass ohne die Vorgabe eines strikten Titrationsziels von &lt;100 mg/dl im Vergleichsarm der Studie SURPASS-6 der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Kategorie &lt;100 mg/dl im Studienverlauf im Vergleich zur Studie SURPASS-4 geringer ist. In der SURPASS-6 fielen zu Woche 24 beispielsweise 20 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, für die entsprechende Angaben vorliegen, in diese Kategorie, während dies auf 39 % im Interventionsarm zutraf. In der SURPASS-4 fielen zu Woche 24 hingegen 42 % im Vergleichsarm und 23 % im Interventionsarm in die Kategorie &lt; 100 mg/dl.</i></p> <p><i>Insgesamt sind im Verlauf der Studie SURPASS-6 im Interventionsarm unter der Behandlung mit Tirzepatid + Insulin glargin ± Metformin deutlich weniger schwere Hypoglykämien aufgetreten als unter der Behandlung mit Insulin lispro + Insulin glargin ± Metformin (4 vs. 27 Ereignisse). Insgesamt wurden in der Studie für den</i></p> |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | <p>schweren symptomatischen bestätigten Hypoglykämien (Blutzucker &lt;54 mg/dL) für den entsprechenden Zeitraum der SURPASS-6-Studie für die Gesamtpopulation.</p> <p>Nicht-schwere symptomatische Hypoglykämien traten in allen FSG-Kategorien, im Kontrollarm tendenziell jedoch in der höheren (FSG &gt;125 mg/dl) Kategorie auf. Insgesamt lässt sich auch bei nicht schweren symptomatisch bestätigten Hypoglykämien kein Zusammenhang zur FSG-Kategorie erkennen.</p> <p>Die Ergebnisse dieses wesentlichen Endpunktes der nicht-schweren Hypoglykämien wurden damit nicht von der FSG-Kategorie bzw. vom vorliegenden Titrationsziel beeinflusst.</p> <p><b><u>4) Auswertung der HbA1c-Korridore im Zeitverlauf (AWG d1 und d2)</u></b></p> <p>Die nachfolgenden <b>Abbildungen 1-4</b> zeigen die Auswertung der HbA1c-Korridore (&lt;6,5%, &gt;=6,5 bis &lt;7,5%, &gt;=7,5 bis &lt;=8.5%, &gt;8.5%) für die einzelnen Visiten bis zu Woche 52 im Zeitverlauf (AWGs d1 und d2). Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurden in den folgenden dargestellten Abbildungen die Korridore von Baseline bis zu Studienende in einem Intervall von 3 Monaten dargestellt. Eine vollständige deskriptive Auswertung über alle vorhandenen Erhe-</p> | <p><i>Endpunkt schwere Hypoglykämien 2 vs. 25 Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis erfasst. Auf Basis des Abgleichs der Angaben ist davon auszugehen, dass rekurrente Ereignisse erfasst wurden. Da jedoch nicht für alle Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation Angaben zu den Nüchternblutzucker-Kategorien vorliegen, bleibt unklar, ob die nachgereichten Auswertungen alle Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis umfassen.</i></p> <p><i>Von den Hypoglykämien, die bei Patientinnen und Patienten aufgetreten sind, für die Angaben zur Nüchternblutzucker-Kategorie vorliegen (4 vs. 27 Ereignisse), entfielen 5 der 27 Ereignisse (18,5 %) auf Patientinnen und Patienten, die bei der letzten Visite einen Nüchternblutzucker-Wert von &lt;100 mg/dl aufwiesen. 7 Ereignisse (25,9 %) traten bei Patientinnen und Patienten auf, die bei der letzten Visite einen Nüchternblutzucker-Wert von 100 bis 125 mg/dl aufwiesen. In der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit einem Nüchternblutzucker-Wert von &gt;125 mg/dl traten 15 Ereignisse (55,6 %) auf. Für die nicht schweren symptomatischen, bestätigten</i></p> |

| <p>Seite,<br/>Zeile</p> | <p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>  | <p>Ergebnis nach Prüfung<br/>(wird vom G-BA ausgefüllt)</p> |              |              |              |       |                  |      |       |      |       |                  |       |       |       |      |                  |       |       |      |      |                  |       |       |      |      |                  |       |       |       |      |  |
|-------------------------|--|---|--------------|--------------|--------------|-------|------------------|------|-------|------|-------|------------------|-------|-------|-------|------|------------------|-------|-------|------|------|------------------|-------|-------|------|------|------------------|-------|-------|-------|------|--|
|                         | <p>bungszeitpunkte findet sich in den <b>Tabellen-2 und 3 im Anhang</b> der Stellungnahme.</p>  <table border="1"> <caption>Erreichte HbA1c-Kategorien im Zeitverlauf (Tirzepatid Arm)<br/>ITT Population (non-CVD, beobachtete Werte)</caption> <thead> <tr> <th>Zeitpunkt</th> <th>&lt;6.5%</th> <th>≥6.5 - &lt;7.5%</th> <th>≥7.5 - &lt;8.5%</th> <th>≥8.5%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline (N=584)</td> <td>1,2%</td> <td>35,8%</td> <td>4,1%</td> <td>58,9%</td> </tr> <tr> <td>Woche 12 (N=568)</td> <td>41,9%</td> <td>37,5%</td> <td>15,3%</td> <td>5,3%</td> </tr> <tr> <td>Woche 24 (N=568)</td> <td>61,3%</td> <td>25,2%</td> <td>9,3%</td> <td>4,2%</td> </tr> <tr> <td>Woche 40 (N=556)</td> <td>61,9%</td> <td>21,6%</td> <td>9,9%</td> <td>6,7%</td> </tr> <tr> <td>Woche 52 (N=566)</td> <td>56,2%</td> <td>22,3%</td> <td>14,1%</td> <td>7,4%</td> </tr> </tbody> </table> | Zeitpunkt   | <6.5%        | ≥6.5 - <7.5% | ≥7.5 - <8.5% | ≥8.5% | Baseline (N=584) | 1,2% | 35,8% | 4,1% | 58,9% | Woche 12 (N=568) | 41,9% | 37,5% | 15,3% | 5,3% | Woche 24 (N=568) | 61,3% | 25,2% | 9,3% | 4,2% | Woche 40 (N=556) | 61,9% | 21,6% | 9,9% | 6,7% | Woche 52 (N=566) | 56,2% | 22,3% | 14,1% | 7,4% | <p><i>Hypoglykämien (PG &lt; 54 mg/dl) zeigt sich eine ähnliche Verteilung der Ereignisse über die Kategorien wie für die schweren Hypoglykämien, wobei insgesamt für die einzelnen Kategorien jeweils deutlich mehr Ereignisse aufgetreten sind. Sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm verteilen sich die Ereignisse dabei über alle Nüchternblutzucker-Kategorien (&lt; 100 mg/dl: 29,3 % bzw. 26,0 %; 100 bis 125 mg/dl: 28,3 % bzw. 23,8 %; &gt; 125 mg/dl: 42,4 % bzw. 50,1 % im Interventions- bzw. Vergleichsarm). Dabei entfällt über den Großteil des Studienverlaufs etwa 1-Drittel der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm auf jede Kategorie und im Vergleichsarm etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten auf die höchste Kategorie und jeweils etwa 1-Viertel auf die niedrigeren Kategorien. Eine Häufung von Ereignissen in der Kategorie &lt; 100 mg/dl, die ausschließlich den Vergleichsarm betrifft, zeigt sich im Gegensatz zur Studie SURPASS-4 nicht. Zur Häufigkeit von nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien (PG ≤ 70 mg/dl) zu den einzelnen Visiten in Abhängigkeit der</i></p> |
| Zeitpunkt               | <6.5%  | ≥6.5 - <7.5%  | ≥7.5 - <8.5% | ≥8.5%        |              |       |                  |      |       |      |       |                  |       |       |       |      |                  |       |       |      |      |                  |       |       |      |      |                  |       |       |       |      |  |
| Baseline (N=584)        | 1,2%   | 35,8%   | 4,1%         | 58,9%        |              |       |                  |      |       |      |       |                  |       |       |       |      |                  |       |       |      |      |                  |       |       |      |      |                  |       |       |       |      |  |
| Woche 12 (N=568)        | 41,9%  | 37,5%   | 15,3%        | 5,3%         |              |       |                  |      |       |      |       |                  |       |       |       |      |                  |       |       |      |      |                  |       |       |      |      |                  |       |       |       |      |  |
| Woche 24 (N=568)        | 61,3%  | 25,2%   | 9,3%         | 4,2%         |              |       |                  |      |       |      |       |                  |       |       |       |      |                  |       |       |      |      |                  |       |       |      |      |                  |       |       |       |      |  |
| Woche 40 (N=556)        | 61,9%  | 21,6%   | 9,9%         | 6,7%         |              |       |                  |      |       |      |       |                  |       |       |       |      |                  |       |       |      |      |                  |       |       |      |      |                  |       |       |       |      |  |
| Woche 52 (N=566)        | 56,2%  | 22,3%   | 14,1%        | 7,4%         |              |       |                  |      |       |      |       |                  |       |       |       |      |                  |       |       |      |      |                  |       |       |      |      |                  |       |       |       |      |  |

| <p>Seite,<br/>Zeile</p> | <p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>   | <p>Ergebnis nach Prüfung<br/>(wird vom G-BA ausgefüllt)</p> |              |              |              |              |       |          |     |      |      |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |   |
|-------------------------|---|---|--------------|--------------|--------------|--------------|-------|----------|-----|------|------|-------|-------|----------|-----|-------|-------|-------|-------|----------|-----|-------|-------|-------|-------|----------|-----|-------|-------|-------|-------|----------|-----|-------|-------|-------|-------|---|
|                         | <p>Abbildung-1: HbA1c-Kategorien für das AWG d1, Tirzepatid-Arm</p> <table border="1"> <caption>Erreichte HbA1c-Kategorien im Zeitverlauf (Lispro Arm)<br/>ITT Population (non-CVD, beobachtete Werte)</caption> <thead> <tr> <th>Zeitpunkt</th> <th>N</th> <th>&lt;6.5%</th> <th>≥6.5 - &lt;7.5%</th> <th>≥7.5 - &lt;8.5%</th> <th>≥8.5%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>584</td> <td>0,3%</td> <td>5,5%</td> <td>35,3%</td> <td>58,9%</td> </tr> <tr> <td>Woche 12</td> <td>551</td> <td>13,6%</td> <td>47,5%</td> <td>26,5%</td> <td>12,3%</td> </tr> <tr> <td>Woche 24</td> <td>538</td> <td>24,2%</td> <td>40,5%</td> <td>21,2%</td> <td>14,1%</td> </tr> <tr> <td>Woche 40</td> <td>524</td> <td>19,8%</td> <td>36,5%</td> <td>24,0%</td> <td>19,7%</td> </tr> <tr> <td>Woche 52</td> <td>512</td> <td>18,2%</td> <td>35,5%</td> <td>23,6%</td> <td>22,7%</td> </tr> </tbody> </table> | Zeitpunkt   | N            | <6.5%        | ≥6.5 - <7.5% | ≥7.5 - <8.5% | ≥8.5% | Baseline | 584 | 0,3% | 5,5% | 35,3% | 58,9% | Woche 12 | 551 | 13,6% | 47,5% | 26,5% | 12,3% | Woche 24 | 538 | 24,2% | 40,5% | 21,2% | 14,1% | Woche 40 | 524 | 19,8% | 36,5% | 24,0% | 19,7% | Woche 52 | 512 | 18,2% | 35,5% | 23,6% | 22,7% | <p>Nüchternblutzucker-Kategorien legt der pU auch für die Studie SURPASS-6 keine Auswertungen vor.</p> <p>Der pU argumentiert, dass auf Basis der nachgereichten Daten Hypoglykämien unabhängig vom Nüchternblutzucker-Wert bzw. dem Titrationsziel von 100 bis 125 mg/dl aufgetreten seien. Wie bereits für die Studie SURPASS-4 beschrieben sind die Daten für die Beurteilung eines Zusammenhangs zwischen dem Nüchternblutzucker-Wert und dem Ereignis jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Dies ist wie in Abschnitt 2.1.1.1 beschrieben insbesondere darin begründet, dass sich die Angaben auf den bei der letzten Visite erhobenen Wert beziehen nicht auf eine Messung unmittelbar vor dem Ereignis.“</p> <p><u>„Auswertung der HbA1c-Korridore im Zeitverlauf</u><br/>Mit seiner Stellungnahme zur Nutzenbewertung A23-112 legt der pU für die Studien SURPASS-4 und SURPASS-6 jeweils Auswertungen zum zeitlichen Verlauf der HbA1c-Korridore vor. Dabei betrachtet er je</p> |
| Zeitpunkt               | N   | <6.5%   | ≥6.5 - <7.5% | ≥7.5 - <8.5% | ≥8.5%        |              |       |          |     |      |      |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |   |
| Baseline                | 584   | 0,3%  | 5,5%         | 35,3%        | 58,9%        |              |       |          |     |      |      |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |   |
| Woche 12                | 551   | 13,6%   | 47,5%        | 26,5%        | 12,3%        |              |       |          |     |      |      |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |   |
| Woche 24                | 538   | 24,2%   | 40,5%        | 21,2%        | 14,1%        |              |       |          |     |      |      |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |   |
| Woche 40                | 524   | 19,8%   | 36,5%        | 24,0%        | 19,7%        |              |       |          |     |      |      |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |   |
| Woche 52                | 512   | 18,2%   | 35,5%        | 23,6%        | 22,7%        |              |       |          |     |      |      |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |   |



| <p>Seite,<br/>Zeile</p> | <p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>   | <p>Ergebnis nach Prüfung<br/>(wird vom G-BA ausgefüllt)</p> |              |              |              |              |       |          |     |      |      |       |       |          |     |       |       |       |      |          |     |       |       |      |      |          |     |       |       |      |      |          |     |       |       |       |      |  |
|-------------------------|---|---|--------------|--------------|--------------|--------------|-------|----------|-----|------|------|-------|-------|----------|-----|-------|-------|-------|------|----------|-----|-------|-------|------|------|----------|-----|-------|-------|------|------|----------|-----|-------|-------|-------|------|--|
|                         | <p>Abbildung-2: HbA1c-Kategorien für das AWG d1, Insulin lispro-Arm</p> <p>Erreichte HbA1c-Kategorien im Zeitverlauf (Tirzepatid Arm)<br/>ITT Population (CVD, beobachtete Werte)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Zeitpunkt</th> <th>N</th> <th>&lt;6.5%</th> <th>≥6.5 - &lt;7.5%</th> <th>≥7.5 - &lt;8.5%</th> <th>≥8.5%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>133</td> <td>0,0%</td> <td>6,0%</td> <td>43,6%</td> <td>50,4%</td> </tr> <tr> <td>Woche 12</td> <td>129</td> <td>28,7%</td> <td>43,4%</td> <td>21,7%</td> <td>6,2%</td> </tr> <tr> <td>Woche 24</td> <td>128</td> <td>53,1%</td> <td>34,4%</td> <td>5,5%</td> <td>7,0%</td> </tr> <tr> <td>Woche 40</td> <td>122</td> <td>47,5%</td> <td>40,2%</td> <td>7,4%</td> <td>4,9%</td> </tr> <tr> <td>Woche 52</td> <td>123</td> <td>49,6%</td> <td>32,5%</td> <td>11,4%</td> <td>6,5%</td> </tr> </tbody> </table> | Zeitpunkt   | N            | <6.5%        | ≥6.5 - <7.5% | ≥7.5 - <8.5% | ≥8.5% | Baseline | 133 | 0,0% | 6,0% | 43,6% | 50,4% | Woche 12 | 129 | 28,7% | 43,4% | 21,7% | 6,2% | Woche 24 | 128 | 53,1% | 34,4% | 5,5% | 7,0% | Woche 40 | 122 | 47,5% | 40,2% | 7,4% | 4,9% | Woche 52 | 123 | 49,6% | 32,5% | 11,4% | 6,5% | <p>Visite die Anzahl an Patientinnen und Patienten in den Korridoren &lt; 6,5 %, ≥ 6,5 % bis &lt; 7,5 %, ≥ 7,5 % bis ≤ 8,5 % und &gt; 8,5 %.</p> <p><i>In der Studie SURPASS-4 wiesen zu Baseline im Interventionsarm 47,7 % und im Vergleichsarm 36,1 % der Patientinnen und Patienten einen HbA1c-Wert &gt; 8,5 % auf. Diese liegen oberhalb des in der NVL Typ-2-Diabetes beschriebenen Zielkorridors für einen patientenindividuell festgelegten HbA1c-Zielwert. Mit der Initiierung der Intervention bzw. Vergleichstherapie lässt sich im Studienverlauf einer Verschiebung des HbA1c hin zu geringeren Werten beobachten. Zu Woche 52 hat sich der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem HbA1c-Wert von &gt; 8,5 % auf 1,0 % bzw. 6,5 % reduziert. HbA1c-Werte unterhalb des in der NVL beschriebenen Zielkorridors von 6,5 % bis 8,5 % wiesen zu Studienbeginn nur einzelne Patientinnen und Pateinten auf, zu Woche 52 hingegen 61,4 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 36,4 % im Vergleichsarm.</i></p> |
| Zeitpunkt               | N   | <6.5%   | ≥6.5 - <7.5% | ≥7.5 - <8.5% | ≥8.5%        |              |       |          |     |      |      |       |       |          |     |       |       |       |      |          |     |       |       |      |      |          |     |       |       |      |      |          |     |       |       |       |      |  |
| Baseline                | 133   | 0,0%  | 6,0%         | 43,6%        | 50,4%        |              |       |          |     |      |      |       |       |          |     |       |       |       |      |          |     |       |       |      |      |          |     |       |       |      |      |          |     |       |       |       |      |  |
| Woche 12                | 129   | 28,7%   | 43,4%        | 21,7%        | 6,2%         |              |       |          |     |      |      |       |       |          |     |       |       |       |      |          |     |       |       |      |      |          |     |       |       |      |      |          |     |       |       |       |      |  |
| Woche 24                | 128   | 53,1%   | 34,4%        | 5,5%         | 7,0%         |              |       |          |     |      |      |       |       |          |     |       |       |       |      |          |     |       |       |      |      |          |     |       |       |      |      |          |     |       |       |       |      |  |
| Woche 40                | 122   | 47,5%   | 40,2%        | 7,4%         | 4,9%         |              |       |          |     |      |      |       |       |          |     |       |       |       |      |          |     |       |       |      |      |          |     |       |       |      |      |          |     |       |       |       |      |  |
| Woche 52                | 123   | 49,6%   | 32,5%        | 11,4%        | 6,5%         |              |       |          |     |      |      |       |       |          |     |       |       |       |      |          |     |       |       |      |      |          |     |       |       |      |      |          |     |       |       |       |      |  |

| <p>Seite, Zeile</p> | <p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>   | <p>Ergebnis nach Prüfung<br/>(wird vom G-BA ausgefüllt)</p> |              |              |              |              |       |          |     |      |      |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |   |
|---------------------|---|---|--------------|--------------|--------------|--------------|-------|----------|-----|------|------|-------|-------|----------|-----|-------|-------|-------|-------|----------|-----|-------|-------|-------|-------|----------|-----|-------|-------|-------|-------|----------|-----|-------|-------|-------|-------|---|
|                     | <p>Abbildung-3: HbA1c-Kategorien für das AWG d2, Tirzepatid-Arm</p> <table border="1"> <caption>Erreichte HbA1c-Kategorien im Zeitverlauf (Lispro Arm)<br/>ITT Population (CVD, beobachtete Werte)</caption> <thead> <tr> <th>Zeitpunkt</th> <th>N</th> <th>&lt;6.5%</th> <th>≥6.5 - &lt;7.5%</th> <th>≥7.5 - &lt;8.5%</th> <th>≥8.5%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>124</td> <td>0,0%</td> <td>5,6%</td> <td>43,5%</td> <td>50,8%</td> </tr> <tr> <td>Woche 12</td> <td>120</td> <td>11,7%</td> <td>44,2%</td> <td>33,3%</td> <td>10,8%</td> </tr> <tr> <td>Woche 24</td> <td>117</td> <td>21,4%</td> <td>41,9%</td> <td>23,1%</td> <td>13,7%</td> </tr> <tr> <td>Woche 40</td> <td>116</td> <td>19,0%</td> <td>34,5%</td> <td>29,3%</td> <td>17,2%</td> </tr> <tr> <td>Woche 52</td> <td>117</td> <td>21,4%</td> <td>33,3%</td> <td>24,8%</td> <td>20,5%</td> </tr> </tbody> </table> | Zeitpunkt   | N            | <6.5%        | ≥6.5 - <7.5% | ≥7.5 - <8.5% | ≥8.5% | Baseline | 124 | 0,0% | 5,6% | 43,5% | 50,8% | Woche 12 | 120 | 11,7% | 44,2% | 33,3% | 10,8% | Woche 24 | 117 | 21,4% | 41,9% | 23,1% | 13,7% | Woche 40 | 116 | 19,0% | 34,5% | 29,3% | 17,2% | Woche 52 | 117 | 21,4% | 33,3% | 24,8% | 20,5% | <p>Im Verlauf der Studie SURPASS-6 zeigt sich eine ähnliche Entwicklung der Verteilung auf unterschiedliche HbA1c-Korridore. Der überwiegende Anteil an Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (58,9%) befand sich zu Studienbeginn in der HbA1c-Kategorie &gt; 8,5%. Zu Woche 52 befand sich der überwiegende Anteil an Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (56,2%) in der niedrigsten HbA1c-Kategorie &lt; 6,5% und nur noch ein Anteil von 7,4% befand sich in der höchsten HbA1c-Kategorie &gt; 8,5%. Auch im Vergleichsarm verringerte sich im Studienverlauf der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem HbA1c-Wert &gt; 8,5%: zu Studienbeginn betrug der Anteil 58,9%, zu Woche 52 betrug der Anteil noch 22,7%. Währenddessen war der Anteil an Patientinnen und Patienten in der niedrigsten HbA1c-Kategorie &lt; 6,5% von 0,3% zu Studienbeginn auf 18,2% zu Woche 52 angestiegen.</p> <p>Der pU argumentiert, dass die Verteilung der Patientinnen und Patienten auf unterschiedliche HbA1c-Korridore die Möglichkeiten der Therapieindividualisierung in den Studien verdeutliche. Dass sich</p> |
| Zeitpunkt           | N   | <6.5%   | ≥6.5 - <7.5% | ≥7.5 - <8.5% | ≥8.5%        |              |       |          |     |      |      |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |   |
| Baseline            | 124   | 0,0%  | 5,6%         | 43,5%        | 50,8%        |              |       |          |     |      |      |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |   |
| Woche 12            | 120   | 11,7%   | 44,2%        | 33,3%        | 10,8%        |              |       |          |     |      |      |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |   |
| Woche 24            | 117   | 21,4%   | 41,9%        | 23,1%        | 13,7%        |              |       |          |     |      |      |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |   |
| Woche 40            | 116   | 19,0%   | 34,5%        | 29,3%        | 17,2%        |              |       |          |     |      |      |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |   |
| Woche 52            | 117   | 21,4%   | 33,3%        | 24,8%        | 20,5%        |              |       |          |     |      |      |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |          |     |       |       |       |       |   |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p>Abbildung-4: HbA1c-Kategorien für das AWG d2, Insulin lispro-Arm</p> <p>Die Patienten in den Therapie-Armen verteilen sich auf unterschiedliche HbA1c-Korridore, die die Möglichkeiten der Therapieindividualisierung verdeutlichen. Auch die Abbildungen 1-4 zeigen die individuelle Einstellung der Patienten, die flexible HbA1c-Zielwerte (&lt;6,5% als auch &gt;8,5%) ermöglichen.</p> <p>Der mit ca. 50% außerordentlich hohe Anteil der Patienten unter Tirzepatid, die zu Woche 52 einen HbA1c-Wert &lt;6,5% erreichen (vs. ca. 20% für Insulin lispro), zeigt das Potential der HbA1c-Senkung bei einem gleichzeitig niedrigen Hypoglykämie-Risiko unter Tirzepatid. Dies ist durch die bisher verfügbaren Antidiabetika unerreichbar, entweder weil die Potenz der Produkte nicht ausreicht oder aber weil die Gefahr von Hypoglykämien viel zu hoch ist. Aus diesem Grund ist dies in Leitlinien in dieser Form bisher nicht abgebildet worden.</p> <p><b><u>5) G-BA-Beratung:</u></b></p> <p>Das grundsätzliche Design sowie die Endpunkte der globalen SURPASS-6-Studie wurde im Rahmen einer frühen Beratung gemäß § 8 AM-NutzenV im Januar 2020 (Beratungsanforderung 2019-B-266) mit dem G-BA abgestimmt. In diesem Zusammenhang wurde</p> | <p><i>die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf grundsätzlich in unterschiedlichen HbA1c-Kategorien befinden, lässt jedoch keine Rückschlüsse darauf zu, dass vorab vereinbarte patientenindividuelle HbA1c-Zielwerte gemäß NVL angestrebt werden. Die HbA1c-Kategorie, in der sich die Patientinnen und Patienten während des Studienverlaufs bzw. zu Woche 52 befinden, stellt nicht zwangsläufig auch die für sie individuell am besten geeignete Zielkategorie dar. Zudem kann sich der patientenindividuelle Zielwert im Verlauf der Studie auch verändern.</i></p> <p><i>Die Verteilung der HbA1c-Werte im Verlauf der Studie lässt somit entgegen der Argumentation des pU daher insgesamt keine Rückschlüsse darauf zu, ob eine leitlinienkonforme Therapie anhand patientenindividuell festgelegter Zielwerte erfolgte.“</i></p> <p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p>u.a. der in der SURPASS-6-Studie ursprünglich vorgesehene Insulin-Dosierungsalgorithmus auf das final im Protokoll festgelegte Titrationsziel (100-125 mg) angepasst (17). Die Studie wurde auf Basis der Beratung konzipiert und umgesetzt.</p> <p><b><u>6) Umgang in bisherigen Nutzenbewertungsverfahren unter Bezug zur NVL</u></b></p> <p>Die Empfehlung für individuell mit dem Patienten zu vereinbarende Therapieziele war bereits Bestandteil der NVL von 2014. Die NVL von 2014 erwähnt explizit, dass Behandlungsziele individuell mit dem Patienten unter vollständiger Aufklärung über Nutzen und Schaden vereinbart werden sollten und dass die vereinbarten Therapieziele mindestens einmal jährlich und darüber hinaus nach Bedarf evaluiert oder korrigiert werden sollten (unabhängig der in der Leitlinie angegebenen Zielkorridore). So wird in der NVL 2014 mit dem höchsten Grad folgendes empfohlen:</p> <p>„Bei Menschen mit T2DM sollen individualisierte Therapieziele für HbA1c mit dem Patienten vereinbart werden. Bei Wahl des individualisierten HbA1c-Therapieziels sollen folgende Aspekte berücksichtigt werden:</p> | <p><b><u>Empfehlung zur Vereinbarung patientenindividueller Zielwerte</u></b></p> <p>Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL)<sup>2</sup> empfiehlt die Vereinbarung von patientenindividuellen HbA1c-Zielwerten. Dabei sollten verschiedene Faktoren wie Alter, körperlicher Zustand, Komorbiditäten, Diabetesdauer, Risiko von Hypoglykämien u. a. berücksichtigt werden. Abhängig von diesen persönlichen Faktoren profitieren Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 von unterschiedlichen Zielwerten. Dadurch bekommt die Individualisierung des HbA1c-Zielwertes einen hohen Stellenwert in der Diabetes-Behandlung.</p> <p>In der Studie SURPASS-4 wurden hingegen keine patientenindividuellen HbA1c-Zielwerte vereinbart. Stattdessen mussten die Studienteilnehmenden in den Interventionsarmen auf die zufällig per Randomisierung zugeteilten festen Dosierungen von Tirzepatid eingestellt werden. Durch diese Vorgehensweise blieb die Empfehlung der Fachinformation von Tirzepatid unberücksichtigt, dass bei Bedarf nach Erreichen der 5 mg</p> |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenpräferenz nach Aufklärung</li> <li>• Alter und (Ko-)Morbidity</li> <li>• Abwägung zwischen Nutzen (Risikoreduktion hinsichtlich diabetesbedingter Folgeerkrankungen) und Schaden (z.B. Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme) der Substanzen</li> <li>• Art der einzusetzenden Therapie</li> </ul> <p>Somit hatte auch bereits in der NVL 2014 eine patientenzentrierte Zielwert-Vereinbarung den höchsten Empfehlungsgrad (12). Die Leitliniengruppe sieht zudem die Adhärenz an die vereinbarten Therapieziele als eine Herausforderung und als Versorgungsproblem bei der Behandlung des T2DM und hat deren Förderung auch als Ziel der NVL formuliert (11). Infolgedessen wurde eine weitere Präzisierung der Empfehlungen bezüglich einer patientenindividuellen ZielwertEinstellung in der NVL von 2023 vorgenommen (11).</p> | <p>Erhaltungsdosis die Tirzepatid-Dosis in 2,5 mg-Schritten weiter erhöht werden kann. Demnach ist unklar, ob bei den Patientinnen und Patienten, die 10 mg bzw. 15 mg Tirzepatid erhielten, tatsächlich höhere Dosierungen medizinisch angezeigt waren. Auch die Durchführung der strikten zielwertgerichteten Titration von Insulin glargin im Vergleichsarm auf den vorgegebenen Nüchternblutzucker-Zielwert von &lt; 100 mg/dl lässt sich mit dem Standardvorgehen in der deutschen Versorgungspraxis nicht vereinbaren. Diese vorgegebene Titration findet sich weder in der Fachinformation von Insulin glargin noch in den Empfehlungen der NVL wieder. Auch in den Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft werden als Orientierungsgröße<sup>1</sup> für individuell zu vereinbare Therapieziele höhere Nüchternblutzucker-Zielwerte ab 100 bis 125 mg/dl angegeben.</p> <p>Laut NVL<sup>2</sup> muss vor dem erstmaligen Beginn einer Insulintherapie zunächst die Indikation für eine Insulinbehandlung sorgfältig geprüft werden. Sofern Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 ihr individuelles Therapieziel mit einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie nicht erreichen und die Voraussetzungen für eine Insulin-Indikationsstellung nicht gegeben sind (<i>siehe o.g. Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</i>), empfiehlt die</p> |

<sup>1</sup> Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. Diabetologie und Stoffwechsel 2023; 18(Suppl 2): S162-S217. <https://doi.org/10.1055/a-2076-0024>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p>Die Spruchpraxis des G-BA der letzten Jahre im AWG des T2DM zeigt eine Akzeptanz der durchgeführten randomisierten kontrollierten Studien, die ein ähnliches Design wie die SURPASS-6-Studie hatten:</p> <p>Die Studie AWARD-7 war eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase-3-Studie, in die T2DM-Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Nierenerkrankung (Stadium 3 und 4) eingeschlossen wurden. Diese wurden auf die Behandlungsarme Dulaglutid und Insulin glargin, jeweils in Kombination mit Insulin lispro randomisiert. Die Therapieziele wurden dabei nicht patientenindividuell festgelegt. Es sollten durchschnittliche Glukosewerte von &lt;154 mg/dl erreicht werden. Hierzu wurde Insulin glargin auf einen einheitlichen Nüchternplasmaglukosewert von 100 bis 150 mg/dl und Insulin lispro auf einen einheitlichen Plasmaglukosewert von 120 bis 180 mg/dl titriert. Die Studie wurde vom G-BA in einem Nutzenbewertungsverfahren 2020 akzeptiert und zur Ableitung eines ZN herangezogen. Entsprechendes gilt für die AWARD-4-Studie im AWG D (9, 10). Auch das IQWiG hatte die Studien zur Ableitung eines ZN herangezogen.</p> | <p>NVL die Intensivierung durch ein zusätzliches oder alternatives Antidiabetikum (außer Insulin), für das positive Effekte auf patientenrelevante Endpunkte nachgewiesen wurden. In der Studie SURPASS-4 wurde vorab nicht geprüft, ob bei den Studienteilnehmenden, die dem Insulin glargin-Arm zugeteilt wurden, tatsächlich eine Insulintherapie medizinisch indiziert war. Aus diesem Grund kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern bei der relevanten Teilpopulation im Vergleichsarm eine Dreifach-Kombinationstherapie bestehend aus Metformin + Empagliflozin + Liraglutid oder Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid nicht besser angezeigt gewesen wäre.</p> <p>Auch nach Beurteilung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten<sup>2</sup> verbleiben weiterhin Unsicherheiten dahingehend, ob in der Studie SURPASS-4 tatsächlich eine leitlinienkonforme Therapie anhand patientenindividuell festgelegter Zielwerte erfolgte.</p> <p>Insgesamt ist somit festzustellen, dass die Studie SURPASS-4 deutliche methodische Unsicherheiten aufweist.</p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Therapieziele zwischen den Behandlungsgruppen mit einer strikten Insulin-Titration auf einen</p> |

<sup>2</sup> Addendum (A24-32) zur Dossierbewertung (A23-11) des IQWiG zum Wirkstoff Tirzepatid

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Dieses gilt für weitere Verfahren im AWG des T2DM mit durch die kardiovaskulären Outcome-Studien (CVOT) bedingten Besonderheiten (18, 19).</p> <p>In Anbetracht der bereits in der NVL 2014 empfohlenen patientenindividuellen HbA1c-Zielwertvereinbarung und unter Berücksichtigung der in diesem Zeitraum geltenden Spruchpraxis des G-BA und Bewertungspraxis des IQWiG erscheint die Herangehensweise des IQWiG die SURPASS-Studien nicht zu akzeptieren bei Vorliegen eines vergleichbaren Sachverhalts aus Sicht von Lilly somit nicht nachvollziehbar und inkonsistent.</p> <p><b><u>Fazit:</u></b></p> <p><b>Eine prinzipielle Ablehnung der SURPASS-Studien aufgrund einer vermeintlich nicht als patientenindividuell durchgeführten Therapie wird seitens Lilly als nicht sachgerecht bewertet.</b></p> <p><b>Hierbei sind insbesondere folgende Punkt anzuführen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Die im Studienprotokoll definierten individuellen Anpassungsmöglichkeiten der Therapie in der SURPASS-6-Studie sowohl durch Prüfärzte als auch durch die Patienten, die</b></li> </ul> | <p>Nüchternblutzucker Wert von &lt; 100 mg/dl, der ausschließlich im Vergleichsarm vorgegeben war, ist kein fairer Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollarm gegeben. Auf Basis der Studie SURPASS-4 lassen sich daher keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten.</p> <p><u>Behandlungsphase und zielwertbasierte Titration anhand Nüchternblutzucker-Werte Studie SURPASS-6</u></p> <p>[...]</p> <p>Analog wie in der oben beschriebenen Studie SURPASS-4 wurden in der Studie SURPASS-6 keine vorab definierten patientenindividuellen Therapieziele vereinbart, obwohl dies in den Leitlinien empfohlen wird (s.o.). Auch die Behandlung mit den unterschiedlichen Dosierungen von Tirzepatid erfolgte, wie in der Studie SURPASS-4, zufällig per Randomisierung. Es wurde dabei nicht vorab geprüft, welche Personen in den Interventionsarmen zweifelsohne Bedarf für höhere Tirzepatid-Dosierungen hatten. Trotz dieser Unsicherheiten werden die Daten der Teilpopulation d1 der Studie SURPASS-6 für die frühe Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p><u>Kurzfassung</u></p> <p><u>Patientengruppe c2)</u></p> |



| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <p><b>auch entsprechend umgesetzt wurden, zeigen die individuelle Flexibilität der durchgeführten Therapie.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Die Aufteilungen der Patienten auf unterschiedliche HbA1c-Korridore in beiden Therapiearmen verdeutlichen die Möglichkeiten der Therapieindividualisierung mit flexiblen HbA1c-Zielwerten.</b></li> <li>- <b>Eine der Versorgungsrealität und damit auch der NVL entsprechende Therapie war in der SURPASS-6-Studie gewährleistet.</b></li> <li>- <b>Die in die SURPASS-6-Studie eingeschlossenen Patienten benötigten auf Basis ihrer Vortherapien und der Stoffwechsellage erstmals eine ICT. Das Studiendesign, die Einschlusskriterien (z.B. Komorbiditäten, lange Diabetesdauer) und die Patientencharakteristika entsprechen Patienten in der Versorgungsrealität.</b></li> <li>- <b>Das Design der SURPASS-6-Studie wurde im Rahmen einer frühen Beratung mit dem G-BA abgestimmt.</b></li> <li>- <b>Eine Patientenindividualisierung wurde bereits in der NVL von 2014 empfohlen und nicht erst durch die aktuelle NVL (2023), so dass bereits in diesem Zeitraum ein vergleichbarer Sachverhalt vorlag.</b></li> </ul> | <p>Es wurde eine Teilpopulation der Studie SURPASS-4 von Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vorgelegt. Verglichen wurde die Behandlung von Tirzepatid versus Insulin glargin, jeweils mit Metformin und einem SGLT-2-Inhibitor für 52 Wochen.</p> <p>Die Studie SURPASS-4 weist methodische Unsicherheiten auf. Aufgrund unterschiedlicher Therapieziele zwischen den Behandlungsgruppen mit einer strikten Insulin-Titration auf einen Nüchternblutzucker Wert von &lt; 100 mg/dl, der ausschließlich im Vergleichsarm vorgegeben war, ist insgesamt kein fairer Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollarm gegeben. Auf Basis der Studie SURPASS-4 lassen sich daher keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe d1)</u></p> <p>Es wurde eine Teilpopulation der Studie SURPASS-6 von Patientinnen und Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung vorgelegt. Verglichen wurde die Behandlung von Tirzepatid versus Insulin lispro, jeweils mit Insulin glargin mit oder ohne Metformin für 52 Wochen.</p> <p>Für Tirzepatid zeigen sich statistisch signifikante Vorteile gegenüber dem Vergleichsarm in der Morbidität beim Gesundheitszustand</p> |



| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p>- <b>Vergleichbare Studien in Nutzenbewertungsverfahren im Bereich des T2DM der letzten Jahre insbesondere zu Dulaglutid (9, 10) wurden vom G-BA akzeptiert und führten zur Ableitung eines ZN.</b></p> <p><b>Zusammenfassend ist aus diesen Gründen eine prinzipielle Ablehnung der Studien nicht sachgerecht. Aufgrund der patientenindividuell durchgeführten Therapie sind die im Dossier dargestellten Ergebnisse der SURPASS-6-Studie aus Sicht von Lilly somit sowohl für das AWG d1 als auch für AWG d2 zur Ableitung eines ZN zu berücksichtigen.</b></p> | <p>(EQ-5D VAS), in der Lebensqualität beim Endpunkt SF-36 im psychischen Summenscore und bei den Nebenwirkungen in der Gesamtrate der SUE sowie bei der Vermeidung von schweren Hypoglykämien und nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien. Gleichzeitig traten statistisch signifikante Nachteile von Tirzepatid gegenüber dem Vergleichsarm bei den Nebenwirkungen beim Endpunkt Abbruch wegen UEs und bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) auf. Für die übrigen Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Insgesamt wird für Tirzepatid in der Patientengruppe d1 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.</p> <p><u>Patientengruppe d2)</u></p> <p>Es wurde eine Teilpopulation der Studie SURPASS-6 von Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vorgelegt. Verglichen wurde die Behandlung von Tirzepatid versus Insulin lispro, jeweils mit Insulin glargin mit oder ohne Metformin für 52 Wochen.</p> |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile          | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--------------------------|--|--|
|                          |  | <p>Gemäß Einschlusskriterien kamen keine Personen für die Studie infrage, die im Rahmen des vorherigen Insulinregimes zusätzlich eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-RA erhielten. Zudem waren in der Behandlungsphase grundsätzlich SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-RA nicht erlaubt. Dieses Vorgehen widerspricht den Leitlinienempfehlungen hinsichtlich der Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Auch gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie wird erwartet, dass dieses Patientenkollektiv eine Behandlung mit Empagliflozin, Dapagliflozin oder Liraglutid erhält. Auf Basis der Studie SURPASS-6 lassen sich daher für die Patientengruppe d2 keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> |
| S. 12, 14 ff, 28, 37 ff. | <p>Anmerkung:<br/><b>Thema: Feste Dosierungen der Studienmedikation (Tirzepatid) in der SURPASS-4 und SURPASS-6-Studie bzw. keine bedarfsgerechte Erhöhung bzw. Anpassung der Dosis gemäß Fachinformation</b></p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass in den Studien SURPASS-4 und SURPASS-6 keine patientenindividuelle Dosierung von Tirzepatid erfolgte. Die Startdosis wäre nach einem Dosiseskalationsschema alle 4 Wochen</p> | <p><u>Studie SURPASS-4</u><br/>In der Studie SURPASS-4 [...]mussten die Studienteilnehmenden in den Interventionsarmen auf die zufällig per Randomisierung zugeteilten festen Dosierungen von Tirzepatid eingestellt werden.</p>   |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | <p>um 2,5 mg erhöht worden, bis die Patientinnen und Patienten die Ihnen bei Randomisierung zugeteilte Erhaltungsdosis (5, 10, 15 mg) erreicht hatten. Patientenindividuelle Dosisanpassungen von Tirzepatid waren nicht erlaubt. Dieses Vorgehen würde nach Auffassung des IQWiG nicht einer bedarfsgerechten Erhöhung bzw. Anpassung der Dosis wie sie in der Fachinformation vorgegeben ist entsprechen (2).</p> <p><b>Position von Lilly</b></p> <p>Grundsätzlich sind entsprechende feste Dosierungen für Phase-3-Studien unerlässlich, um die Sicherheit aller Dosierungen von Tirzepatid im klinischen Studienprogramm vor der Zulassung zu belegen. Die Studie SURPASS-4 war Bestandteil des pivotalen klinischen Studienprogramms. Die Studie SURPASS-6 wurde vor Erhalt der finalen Zulassung mit einem vorgestellten Studiendesign auf Basis einer G-BA Beratung geplant und durchgeführt und hat sich auch an die bei der Europäischen Arzneimittelagentur eingereichten Erhaltungsdosierungen orientiert.</p> | <p>Durch diese Vorgehensweise blieb die Empfehlung der Fachinformation von Tirzepatid unberücksichtigt, dass bei Bedarf nach Erreichen der 5 mg Erhaltungsdosis die Tirzepatid-Dosis in 2,5 mg-Schritten weiter erhöht werden kann. Demnach ist unklar, ob bei den Patientinnen und Patienten, die 10 mg bzw. 15 mg Tirzepatid erhielten, tatsächlich höhere Dosierungen medizinisch angezeigt waren. Auch die Durchführung der strikten zielwertgerichteten Titration von Insulin glargin im Vergleichsarm auf den vorgegebenen Nüchternblutzucker-Zielwert von &lt; 100 mg/dl lässt sich mit dem Standardvorgehen in der deutschen Versorgungspraxis nicht vereinbaren. Diese vorgegebene Titration findet sich weder in der Fachinformation von Insulin glargin noch in den Empfehlungen der NVL wieder. Auch in den Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft werden als Orientierungsgröße<sup>3</sup> für individuell zu vereinbare Therapieziele höhere Nüchtern-blutzucker-Zielwerte ab 100 bis 125 mg/dl angegeben.</p> <p><u>Studie SURPASS-6</u></p> <p>Analog wie in der oben beschriebenen Studie SURPASS-4 wurden in der Studie SURPASS-6 keine vorab definierten patientenindividuellen Therapieziele vereinbart, obwohl dies in den</p> |

<sup>3</sup> Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. Diabetologie und Stoffwechsel 2023; 18(Suppl 2): S162-S217. <https://doi.org/10.1055/a-2076-0024>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Sowohl bei 5 mg, 10 mg und 15 mg Tirzepatid handelt es sich um die final zugelassenen Erhaltungsdosen (1). In den Studien SURPASS-4 und -6 war die jeweilige Erhaltungsdosis zwar durch die Randomisierung vorgegeben, die Titration erfolgte jedoch gemäß Fachinformation.</p> <p>Wie in den anderen Phase-3-Studien des SURPASS-Programms wurden somit fixe Dosierungen gewählt, um mögliche Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit aller Dosierungen zu erfassen. Die fixe Dosierung diente dazu, die Vergleichbarkeit der drei Dosis-Arme sicherzustellen. Die Ergebnisse der SURPASS-Studien belegen die Sicherheit und Wirksamkeit der verschiedenen Tirzepatid-Dosierungen und bilden somit die Basis der Steigerung der Dosis auf die Höchstdosis von 15 mg bei Bedarf, so wie es in der Fachinformation aufgeführt ist.</p> <p>Eine bedarfsgerechte, patientenindividuelle Anpassung der antidiabetischen Therapie war zudem durch die Optimierung der Insulintherapie gemäß dem vorgegebenen Titrationsschema sowohl für die SURPASS-6 als auch die SURPASS-4-Studie möglich.</p> <p>Fixe Dosierungen wurden bereits in bisherigen Verfahren der frühen Nutzenbewertung, wie z.B. bei Semaglutid (20) berücksichtigt und</p> | <p>Leitlinien empfohlen wird (s.o.). Auch die Behandlung mit den unterschiedlichen Dosierungen von Tirzepatid erfolgte, wie in der Studie SURPASS-4, zufällig per Randomisierung. Es wurde dabei nicht vorab geprüft, welche Personen in den Interventionsarmen zweifelsohne Bedarf für höhere Tirzepatid-Dosierungen hatten.</p> |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>eine entsprechende Vorgehensweise akzeptiert. So war auch in den Studien PIONEER-6 und SUSTAIN-6 eine feste Dosierung vorgegeben, obwohl gemäß Fachinformation (21) eine Dosierung patientenindividuell erfolgen sollte.</p> <p><b><u>Fazit:</u></b></p> <p>Die Ergebnisse der Studien SURPASS-4 und SURPASS-6 mit ihrer primären Analyse der gepoolten Tirzepatid-Dosisarme sind für die Beurteilung des ZNs gegenüber der ZVT geeignet und sollten wie in vergleichbaren Fällen vom G-BA berücksichtigt werden.</p> |   |
| S. 27           | <p>Anmerkung</p> <p><b>Thema: Keine sachgerechte antidiabetische Therapie für Patientinnen und Patienten mit manifester CV-Erkrankung (Fragestellung 8)</b></p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass nach seiner Auffassung keine sachgerechte antidiabetische Therapie für Patientinnen und Patienten mit manifester CV-Erkrankung für das AWG d2 erfolgte. Das IQWiG bezieht sich dabei u.a. auf die NVL, nach der bei klinisch relevanter CV-</p>   | <p><b><u>Patientengruppe d2)</u></b></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurden Daten der Studie SURPASS-6 vorgelegt.</p> <p><u>Studie SURPASS-6</u></p> |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Erkrankung bzw. hohem CV-Risiko zusätzlich zu Metformin eine Therapie mit SGLT2-Inhibitoren (z. B. Empagliflozin) bzw. GLP-1-RA (z. B. Liraglutid) angeboten werden soll bzw. eine Eskalation der Insulintherapie durch Hinzunahme eines kurz wirksamen Insulins und eine bestehende Therapie mit Metformin + SGLT2-Inhibitor / GLP-1-RA fortzusetzen wäre, sofern diese gut vertragen wird (2).</p> <p><b>Position von Lilly</b></p> <p>Die vom G-BA festgelegte ZVT für das AWG d2 (AWG 8) lautet:</p> <p>Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. ICT) (2, 22).</p> <p>Nach dieser Festlegung des G-BA wurde die ZVT sowohl für das AWG d1 als auch das hier diskutierte d2 mit der Teilpopulation der SURPASS-6-Studie erfüllt, die für das AWG d2 SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-RA mit einer „ggf-Option“ bei einer CT vorsieht. Der G-BA merkt in einem mit Lilly geführten Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2021-B-428) vom 11.02.2022 zudem an, dass im Rahmen einer ICT die Gabe eines zusätzlichen blutzuckersenkenden Arzneimittels nicht regelhaft indiziert sei. Gemäß G-BA kann der ZN gegenüber einer der genannten Therapieop-</p> | <p>Zur allgemeinen Beschreibung des Studiendesigns in Bezug auf die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie die Behandlung mit der Prüfmedikation wird auf die o.g. Ausführungen unter der Patientengruppe d1 verwiesen.</p> <p><u>Relevante Teilpopulation für die Patientengruppe d2</u><br/>Die relevante Teilpopulation für die Bewertung der Patientengruppe d2 umfasst Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 und mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung, deren Anteil bei 18 % der Gesamtstudienpopulation lag. Dies entsprach 133 Personen unter einer Tirzepatid-Behandlung versus 124 Personen, die eine intensiviertere Insulintherapie mit Insulin glargin und Insulin lispro erhielten.</p> <p><u>Keine leitliniengerechte Behandlung der manifesten kardiovaskulären Erkrankung</u><br/>Gemäß Einschlusskriterien konnten nur diejenigen Personen in die Studie aufgenommen werden, die in den bis zu 90 Tagen vor Randomisierung eine Kombinationstherapie aus Basalinsulin mit ausschließlich Metformin, Sulfonylharnstoffe oder DPP-4-Inhibitoren als Vortherapie erhielten. Entsprechend kamen keine Patientinnen und Patienten für einen Studieneinschluss infrage, die im Rahmen des vorherigen Insulinregimes zusätzlich eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-RA erhielten. Zudem waren in der Behandlungsphase grundsätzlich SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-</p> |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p>tionen bei einer „oder-Verknüpfung“ nachgewiesen werden, was in der Regel in einer Single-Komparator Studie erfolgen kann (22). In der SURPASS-6-Studie wurde als Komparator eine ICT gewählt, womit alle vom G-BA definierten Voraussetzungen zur Erfüllung der ZVT gegeben sind.</p> <p>Die NVL empfiehlt, dass bei Patienten, die initial nach Indikationsstellung zur medikamentösen Therapie eine Kombinationstherapie aus Metformin und einem SGLT2-Inhibitor oder einem GLP-1-RA erhalten haben, diese Therapie in Kombination mit Insulin fortzusetzen, solange sie gut vertragen wird (11). Zu einem „neuen“ Einsatz von GLP-1-RA oder SGLT-2-Inhibitoren liegen keine Angaben vor. Darüber hinaus liegt für die Empfehlung keine abschließende Einordnung des Evidenzgrades vor. Die Leitliniengruppe gibt eine scheinbare teilweise Extrapolierbarkeit der positiven Effekte auf CV-Endpunkte an.</p> <p>Die NVL verweist zudem darauf, dass bei Menschen mit T2DM eine Therapie-Deeskalation oder eine Veränderung der Therapiestrategie regelmäßig geprüft werden soll.</p> | <p>RA nicht erlaubt. Dieses Vorgehen widerspricht den Leitlinienempfehlungen, die explizit zur antidiabetischen Behandlung bei Vorliegen einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung die Kombination aus Basalinsulin und Metformin zusammen mit einem SGLT-2-Inhibitor oder einem GLP-1-RA benennen. Auch die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst bei Erwachsenen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die als Insulinregime eine basal unterstützte orale Therapie (BOT) erhalten, die Hinzunahme von Empagliflozin, Dapagliflozin oder Liraglutid. Für diese Wirkstoffe wurden positive Effekte in der Vermeidung von Todesfällen bzw. von kardiovaskulären Ereignissen nachgewiesen.</p> <p>Für eine korrekte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die relevante Teilpopulation wäre eine weitere Optimierung des Basalinsulins durch weitere Kombination mit den o. g. Wirkstoffen mit positivem Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse erforderlich gewesen. Auch die NVL<sup>2</sup> empfiehlt bei der Intensivierung von einem Basalinsulin hin zu einem Mischinsulin oder einer intensivierten Insulintherapie (ICT) die Kombinationstherapie aus Metformin und einem SGLT-2-Inhibitor oder einem GLP-1-RA im Rahmen der Eskalation der Insulintherapie fortzuführen.</p> <p>Die Tatsache, dass in der Studie SURPASS-6 eine unmittelbare Eskalation zu einer ICT ohne vorherige Optimierung durch</p> |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Die SURPASS-6 bildet mit dem Komparator ICT ggf. in Kombination mit Metformin sachgerecht die aktuelle Versorgungsrealität in Deutschland für Insulinpatienten mit einer CV-Vorerkrankung ab, die für eine Eskalation ihrer bisherigen Insulintherapie indiziert sind (AWG d2).</p> <p><b><u>Fazit:</u></b></p> <p><b>Aus Sicht von Lilly bildet der Komparator-Arm der SURPASS-6-Studie für das AWG d2 die vom G-BA definierte ZVT ab. Die Studie SURPASS-6 erfüllt die Anforderungen der Nutzenbewertung und die Ergebnisse der SURPASS-6 sind zur Ableitung eines ZN im AWG d2 bei insulinferharen Patienten mit einer CV-Vorerkrankung heranzuziehen.</b></p> | <p>Hinzunahme vom Empagliflozin, Dapagliflozin oder Liraglutid erfolgt ist, wird aufgrund der unsachgemäßen Behandlung der kardiovaskulären Erkrankung sowie des damit verbundenen hohen Hypoglykämie-Risikos grundsätzlich kritisch gesehen.</p> <p>Insgesamt ist die Studie SURPASS-6 daher nicht für die frühe Nutzenbewertung der Patientengruppe d2 geeignet. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> |
| S. 38           | <p>Anmerkung</p> <p><b>Thema: Abweichung der SURPASS-6-Studie vom deutschen Versorgungskontext</b></p>   |   |



Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Das IQWiG beschreibt in der Nutzenbewertung, dass die Studie SURPASS-6 multizentrisch in Nordamerika, Südamerika, Europa sowie Asien durchgeführt wurde und innerhalb der Kontinente wiederum in verschiedenen Ländern. Es wäre daher von sehr heterogenen und von dem deutschen Versorgungskontext abweichenden Versorgungsstandards auszugehen.</p> <p><b>Position von Lilly</b></p> <p>Wie das IQWiG ausführt, wurde die SURPASS-6-Studie multizentrisch in verschiedenen Kontinenten durchgeführt.</p> <p>Insbesondere in den beteiligten Ländern Lateinamerikas (z.B. Brasilien, Argentinien), aus denen sich größere Teile der Gesamtpopulation zusammensetzen, besteht in wesentlichen Punkten der lokalen Leitlinien zur Behandlung des T2DM Vergleichbarkeit mit der deutschen Versorgung (23, 24).</p> <p>Ca. 26% der Patienten kamen aus Europa (davon 39 Patienten aus Deutschland) und ca. 38% der Patienten aus Ländern der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD).</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Zur Beurteilung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den hier relevanten deutschen Versorgungskontext wurden Subgruppenanalysen mit dem Merkmal OECD-Land (OECD Land ja vs. nein) durchgeführt. In den bezüglich des Merkmals „OECD-Land“ durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten sich dabei keine fazitrelevanten Effektmodifikationen. Zudem war – wie bereits in Modul 4D beschrieben (Gegenüberstellung von Charakteristika aus der Studienpopulation mit Daten aus dem Versorgungsalltag) die in der Studie SURPASS-6 eingeschlossene Patientenpopulation bezüglich der jeweils erfassten bzw. dokumentierten Komorbiditäten (z.B. hinsichtlich des Anteils der Patienten mit CV-Komorbidität, Hypertonie, Herzinfarkt, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Dyslipidämie, Retinopathie) vergleichbar mit im Disease Management Programm (DMP) T2DM Nordrhein eingeschriebenen Patienten bzw. zu insulinpflichtigen Patienten aus dem deutschen Versorgungsalltag (7).</p> <p><b><u>Fazit:</u></b></p> <p><b>Die SURPASS-6-Studie entspricht grundsätzlich dem deutschen Versorgungskontext und ist für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</b></p> |   |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile                       | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------------|--|---|
| S. 12,<br>14 ff,<br>28, 31,<br>37 ff. | <p>Anmerkung:</p> <p><b>Thema: Studie SURPASS-4 für die Nutzenbewertung nicht geeignet: keine Festlegung patientenindividueller Therapieziele</b></p> <p>Die Ausführungen des IQWiG zu den nicht festgelegten patientenindividuellen Therapiezielen sind identisch zu denen zur SURPASS-6-Studie.</p> <p>Zusätzlich verweist das IQWiG darauf, dass im Vergleichsarm die Nüchternblutzucker-Werte durch Anpassungen der Insulindosis auf einen festen Zielwert von &lt;100 mg/dl titriert wurden. Diese Titration des Insulin glargins auf einen Nüchternblutzucker-Wert von &lt;100 mg/dl würde sich so weder in der FI von Insulin glargin oder den Empfehlungen der NVL wiederfinden.</p> <p>Darüber hinaus wäre die strikte Titration des Nüchternblutzuckers auf einen Wert von &lt;100 mg/dl ausschließlich im Vergleichsarm vorgegeben gewesen (2).</p> <p><b>Position von Lilly</b></p> <p><b><u>SURPASS-4: AWG c2</u></b></p> | <p><b><u>Patientengruppe c2)</u></b></p>                |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Hinsichtlich der vom IQWiG kritisierten Nicht-Festlegung patienten-individueller Therapieziele verweisen wir u.a. auf die folgenden detaillierten Ausführungen in dem entsprechenden Abschnitt zur SURPASS-6-Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfehlungen der NVL und der DDG-Praxisempfehlungen sowie</li> <li>• Umgang in bisherigen Nutzenbewertungsverfahren unter Bezug auf die NVL</li> </ul> <p>Ergänzend wird speziell zur SURPASS-4-Studie bzw. zum AWG c2 auf die folgenden Aspekte eingegangen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mögliche Dosisanpassungen und Therapieeskalation Insulin (Individualisierung über Insulinanpassungen), Therapie mit Metformin</li> <li>2. Auswertung der schweren und nicht schweren Hypoglykämien in Abhängigkeit der FSG-Korridore</li> <li>3. Auswertung der HbA1c-Korridore im Zeitverlauf der Studie</li> <li>4. Nüchternblutzucker-Zielwert (Fasting blood glucose; FBG Titrationsziel) von &lt;100 mg/dl</li> </ol> | <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tirzepatid zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen Therapie bestehend aus mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die erstmalig die Indikation für eine Insulintherapie besteht, wurden Daten einer Teilpopulation der Studie SURPASS-4 vorgelegt.</p> <p><u>Studie SURPASS-4</u><br/>SURPASS-4 ist eine offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie mit 4 parallelen Behandlungsarmen. In der Studie wurde die Gabe von Tirzepatid (3 Arme, je 5 mg, 10 mg bzw. 15 mg pro Woche) versus Insulin glargin (1 Arm, U100), jeweils zusätzlich zur bisherigen oralen blutzuckersenkenden Therapie, verglichen. Die vergleichende Behandlungsphase dauerte in der Studie 52 Wochen mit einer variablen Behandlungsphase von Woche 52 bis Woche 104.</p> <p><u>Population der Studie SURPASS-4</u><br/>Gemäß Einschlusskriterien sollten die Patientinnen und Patienten trotz einer mindestens 3-monatigen Behandlung mit 1 bis 3 oralen Antidiabetika in stabiler Dosierung einen HbA1c-Wert im Bereich 7,5 % bis 10,5 % zu Studieneinschluss aufweisen und ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sowie einen BMI <math>\geq 25</math> kg/m<sup>2</sup></p> |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | <p><b><u>1) Mögliche Dosisanpassungen und Therapieeskalation Insulin (Individualisierung über Insulinanpassungen), Therapie mit Metformin:</u></b></p> <p>Das Studienprotokoll der SURPASS-4-Studie sieht Dosisanpassungen bzw. Dosisindividualisierungen unter folgenden Voraussetzungen vor:</p> <p>Die Patienten im Insulin glargin-Arm werden darauf hingewiesen, die Insulin glargin-Dosierung auf ein FBG-Ziel &lt;100 mg/dL anzupassen, basierend auf dem medianen Wert der letzten drei SMBG-Werte. Die Anpassungen der Insulin glargin-Dosierungen sollen einmal wöchentlich erfolgen. Nach 8 Wochen setzen die Patienten die Dosisanpassungen entsprechend dem Titrationsalgorithmus fort; die Insulin glargin-Dosierungen werden kontrolliert und bei den folgenden Visiten revidiert – sofern notwendig.</p> <p>Eine glykämische Rescue-Therapie sollte bei den Patienten mit prä-spezifizierten Kriterien für schwere, andauernde Hyperglykämie be-</p> | <p>haben. Ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wurde operationalisiert als koronare Herzkrankheit; pAVK<sup>4</sup> oder zerebrovaskuläre Erkrankung, jeweils mit atherosklerotischer Genese; chronische Nierenerkrankung oder Herzinsuffizienz (NYHA<sup>5</sup> II – III) in Verbindung mit einem Alter von ≥ 50 Jahren. Ausschlusskriterien waren u.a. wie folgt definiert: Auftreten von Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von 2 Monaten vor Studieneinschluss, oder Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV.</p> <p>Nach den o.g. Ein- und Ausschlusskriterien wurden insgesamt 2 002 Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 in die 4 Behandlungsarme randomisiert zugeteilt (<i>ca. je 330 Personen pro Tirzepatid-Arm versus 1 005 Personen im Insulin glargin-Arm</i>). Als bisherige Vortherapie waren ausschließlich Metformin, SGLT-2-Inhibitoren und/oder Sulfonylharnstoffe erlaubt.</p> <p>Relevant für die frühe Nutzenbewertung ist die Teilpopulation der Erwachsenen, die als Vorbehandlung eine Kombinationstherapie bestehend aus Metformin und Empagliflozin bzw. Metformin und Dapagliflozin erhalten hatten. Daraus resultieren für die relevante Teilpopulation 107 Patientinnen und Patienten in den</p> |

<sup>4</sup> pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

<sup>5</sup> NYHA = New-York-Heart-Association-Klassen

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>gonnen werden, wenn eine weitere Titration von Insulin glargin diese nicht kontrollieren kann (25).</p> <p>Eine Reduktion und / oder Absetzen der antihyperglykämischen Komedikation, z. B. für den Fall einer hypoglykämischen Episode sollte wie folgt vorgenommen werden:</p> <p>Bei Patienten mit einer oralen Kombinationstherapie mit SU, sollte die SU-Dosierung reduziert oder abgesetzt werden. Bei Patienten, die keinen SU mehr erhalten aber mit einer Zweifachkombination mit Metformin und SGLT-2-Inhibitoren behandelt werden, sollte bei einer (weiteren) hypoglykämischen Episode die Dosierung von Metformin reduziert oder abgesetzt werden (vor Anpassung der SGLT-2-Inhibitor-Therapie). Zusätzlich war ein temporäres Absetzen der OAD in bestimmten klinischen Situationen möglich (25).</p> <p>Die zuvor genannten Möglichkeiten der patientenindividuellen Therapieanpassungen zeigen sich auch in der nachfolgenden Tabelle, in der die dokumentierten Dosisbewertungen für Insulin glargin für das Teil-AWG c2 der SURPASS-4-Studie dargestellt werden. Diese zeigen zwar generell Adhärenz zur Häufigkeit der Dosisanpassungen für Insulin glargin, gleichzeitig aber auch die individuelle Flexibilität in der Handhabung, wobei die häufigsten Ursachen für eine Abweichung vom empfohlenen Schema der Dosisanpassung auf Patientenent-</p> | <p>Interventionsarmen mit Tirzepatid gegenüber 122 Personen im Vergleichsarm mit Insulin glargin. Bei etwa 90 % der Studienteilnehmenden lag eine kardiovaskuläre Erkrankung vor.</p> <p><u>Behandlungsphase und zielwertbasierte Titration anhand Nüchternplasmaglukose-Werte</u></p> <p>Während der Studie wurden 3 unterschiedliche Dosierungen von Tirzepatid untersucht: 5 mg, 10 mg und 15 mg. Die Zuteilung in die verschiedenen Tirzepatid-Arme mit unterschiedlicher Dosierung erfolgte zufällig per Randomisierung. Die Startdosis von Tirzepatid betrug für alle Interventionsarme 2,5 mg einmal wöchentlich für eine Dauer von 4 Wochen. Anschließend wurde die Startdosis nach einem Dosisescalationsschema alle 4 Wochen um 2,5 mg erhöht, bis die bei Randomisierung zugeteilte Erhaltungsdosis erreicht wurde. Bei Auftreten von intolerablen gastrointestinalen Symptomen unter Tirzepatid konnte in den ersten 24 Wochen während der Dosisescalationsphase die Erhaltungsdosis einmalig auf die nächstniedrigere Dosierung (5 mg oder 10 mg) verringert werden. Diese niedrigere Dosierung wurde dann im weiteren Studienverlauf fortgesetzt. Weitere patientenindividuelle Dosisanpassungen von Tirzepatid waren nicht vorgesehen.</p> <p>Im Gegensatz dazu mussten die Studienteilnehmenden, die im Vergleichsarm mit Insulin glargin (U100) behandelt wurden, eine zielwertgerichtete Therapie mit einem Nüchternblutzucker-Zielwert</p> |

| Seite, Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                          |  |             |  |                  |   |                  |  |                  |  |                  |  |  |                  |            |                      |            |                     |          |       |            |                       |            |       |            |                      |            |   |
|---|---|---|--------------------------|--|-------------|--|------------------|---|------------------|--|------------------|--|------------------|--|--|------------------|------------|----------------------|------------|---------------------|----------|-------|------------|-----------------------|------------|-------|------------|----------------------|------------|---|
|   | <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p> <p>scheidungen (insbesondere aufgrund der Angst vor Hypoglykämien und Prüfarztentscheidungen (Risiko von Hypoglykämien) beruhten. So sind ca. 46% der Patienten mindestens einmal dem Insulindosierungsschema für Insulin glargin aufgrund der Angst vor Hypoglykämien nicht gefolgt, während Abweichungen aufgrund einer Prüfarztentscheidung aufgrund eines erhöhten Risikos für Hypoglykämien in ca. 38% der Fälle auftraten.</p> <p>Tabelle: Zusammenfassung der Insulin-Dosisbewertungen für das Teil-AWG c2 der SURPASS-4-Studie</p> <p>Summary of Insulin Dose Assessments<br/>Modified Intent-to-Treat Population 1<br/>I8F-MC-GPGM (SURPASS-4)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Variables</th> <th>Insulin Glargine (N=122)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Subjects with <math>\geq 1</math> insulin dose assessment</td> <td>120 (98.4%)</td> </tr> <tr> <td>Average number of assessments, mean <math>\pm</math> SD</td> <td>52.5 <math>\pm</math> 28.32</td> </tr> <tr> <td>Average number of times assessment was performed correctly, mean <math>\pm</math> SD</td> <td>48.3 <math>\pm</math> 27.69</td> </tr> <tr> <td>Average number of times assessment required a dose change, mean <math>\pm</math> SD</td> <td>23.7 <math>\pm</math> 17.50</td> </tr> <tr> <td>Average number of times assessment outcome was followed, mean <math>\pm</math> SD</td> <td>31.7 <math>\pm</math> 24.69</td> </tr> <tr> <td>Subjects with insulin dose assessment outcome not followed</td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Patient Decision</td> <td>70 (57.4%)</td> </tr> <tr> <td>    FEAR OF HYPOGLYCEMIA</td> <td>56 (45.9%)</td> </tr> <tr> <td>    INADEQUATE TRAINING</td> <td>9 (7.4%)</td> </tr> <tr> <td>    OTHER</td> <td>42 (34.4%)</td> </tr> <tr> <td>  Investigator Decision</td> <td>56 (45.9%)</td> </tr> <tr> <td>    OTHER</td> <td>27 (22.1%)</td> </tr> <tr> <td>    RISK OF HYPOGLYCEMIA</td> <td>47 (38.5%)</td> </tr> </tbody> </table> | Variables   | Insulin Glargine (N=122) | Subjects with $\geq 1$ insulin dose assessment | 120 (98.4%) | Average number of assessments, mean $\pm$ SD | 52.5 $\pm$ 28.32 | Average number of times assessment was performed correctly, mean $\pm$ SD | 48.3 $\pm$ 27.69 | Average number of times assessment required a dose change, mean $\pm$ SD | 23.7 $\pm$ 17.50 | Average number of times assessment outcome was followed, mean $\pm$ SD | 31.7 $\pm$ 24.69 | Subjects with insulin dose assessment outcome not followed |  | Patient Decision | 70 (57.4%) | FEAR OF HYPOGLYCEMIA | 56 (45.9%) | INADEQUATE TRAINING | 9 (7.4%) | OTHER | 42 (34.4%) | Investigator Decision | 56 (45.9%) | OTHER | 27 (22.1%) | RISK OF HYPOGLYCEMIA | 47 (38.5%) | <p>von <math>&lt; 100</math> mg/dl anstreben. Dabei musste die Dosis von Insulin glargin nach einem vorgegebenen Titrationsschema kontinuierlich bis zu Woche 16 angepasst werden. Bei einem Nüchternblutzucker-Wert im Bereich 71 bis 99 mg/dl war keine Anpassung der Insulindosis erforderlich. Bei Werten <math>&gt; 99</math> mg/dl sollte laut Titrationprotokoll eine Dosiserhöhung von Insulin glargin erfolgen. Diese strikte Titration auf den Nüchternblutzucker-Zielwert von <math>&lt; 100</math> mg/dl war nur im Vergleichsarm vorgegeben.</p> <p>Neben der Prüfmedikation wurden die oralen Antidiabetika aus der Vorbehandlung als antidiabetische Begleitmedikation in unveränderter Dosierung in allen Armen fortgesetzt. Für die Teilpopulation war dies die Zweifachkombination aus Metformin mit Empagliflozin bzw. Dapagliflozin. Mit Ausnahme der Prüfmedikation in den Interventionsarmen war hingegen der Einsatz von GLP-1-RA nicht erlaubt. Auch DPP-4-Inhibitoren u.a. waren nicht erlaubt.</p> <p>Die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL)<sup>2</sup> empfiehlt die Vereinbarung von patientenindividuellen HbA1c-Zielwerten. Dabei sollten verschiedene Faktoren wie Alter, körperlicher Zustand, Komorbiditäten, Diabetesdauer, Risiko von Hypoglykämien u. a. berücksichtigt werden. Abhängig von diesen persönlichen Faktoren profitieren Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 von unterschiedlichen Zielwerten. Dadurch bekommt die</p> |
| Variables   | Insulin Glargine (N=122)  |   |                          |  |             |  |                  |   |                  |  |                  |  |                  |  |  |                  |            |                      |            |                     |          |       |            |                       |            |       |            |                      |            |   |
| Subjects with $\geq 1$ insulin dose assessment                            | 120 (98.4%)   |   |                          |  |             |  |                  |   |                  |  |                  |  |                  |  |  |                  |            |                      |            |                     |          |       |            |                       |            |       |            |                      |            |   |
| Average number of assessments, mean $\pm$ SD                              | 52.5 $\pm$ 28.32  |   |                          |  |             |  |                  |   |                  |  |                  |  |                  |  |  |                  |            |                      |            |                     |          |       |            |                       |            |       |            |                      |            |   |
| Average number of times assessment was performed correctly, mean $\pm$ SD | 48.3 $\pm$ 27.69  |   |                          |  |             |  |                  |   |                  |  |                  |  |                  |  |  |                  |            |                      |            |                     |          |       |            |                       |            |       |            |                      |            |   |
| Average number of times assessment required a dose change, mean $\pm$ SD  | 23.7 $\pm$ 17.50  |   |                          |  |             |  |                  |   |                  |  |                  |  |                  |  |  |                  |            |                      |            |                     |          |       |            |                       |            |       |            |                      |            |   |
| Average number of times assessment outcome was followed, mean $\pm$ SD    | 31.7 $\pm$ 24.69  |   |                          |  |             |  |                  |   |                  |  |                  |  |                  |  |  |                  |            |                      |            |                     |          |       |            |                       |            |       |            |                      |            |   |
| Subjects with insulin dose assessment outcome not followed                |   |   |                          |  |             |  |                  |   |                  |  |                  |  |                  |  |  |                  |            |                      |            |                     |          |       |            |                       |            |       |            |                      |            |   |
| Patient Decision  | 70 (57.4%)  |   |                          |  |             |  |                  |   |                  |  |                  |  |                  |  |  |                  |            |                      |            |                     |          |       |            |                       |            |       |            |                      |            |   |
| FEAR OF HYPOGLYCEMIA  | 56 (45.9%)  |   |                          |  |             |  |                  |   |                  |  |                  |  |                  |  |  |                  |            |                      |            |                     |          |       |            |                       |            |       |            |                      |            |   |
| INADEQUATE TRAINING   | 9 (7.4%)  |   |                          |  |             |  |                  |   |                  |  |                  |  |                  |  |  |                  |            |                      |            |                     |          |       |            |                       |            |       |            |                      |            |   |
| OTHER   | 42 (34.4%)  |   |                          |  |             |  |                  |   |                  |  |                  |  |                  |  |  |                  |            |                      |            |                     |          |       |            |                       |            |       |            |                      |            |   |
| Investigator Decision   | 56 (45.9%)  |   |                          |  |             |  |                  |   |                  |  |                  |  |                  |  |  |                  |            |                      |            |                     |          |       |            |                       |            |       |            |                      |            |   |
| OTHER   | 27 (22.1%)  |   |                          |  |             |  |                  |   |                  |  |                  |  |                  |  |  |                  |            |                      |            |                     |          |       |            |                       |            |       |            |                      |            |   |
| RISK OF HYPOGLYCEMIA  | 47 (38.5%)  |   |                          |  |             |  |                  |   |                  |  |                  |  |                  |  |  |                  |            |                      |            |                     |          |       |            |                       |            |       |            |                      |            |   |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--------------|--|---|
|              | <p>Im <b>Anhang der Stellungnahme</b> werden in <b>der Tabelle-4a</b> die Zusammenfassungen der Dosisbewertungen für die Teilpopulation des Teil-AWG c2 und in <b>Tabelle-4b</b> für die Gesamtpopulation der SURPASS-4-Studie und Insulin glargin dargestellt (26).</p> <p><b><u>2) Auswertung der nicht schweren Hypoglykämien in Abhängigkeit der FSG-Korridore</u></b></p> <p>Schwere Hypoglykämien traten in der SURPASS-4 Teilpopulation des AWG c2 nicht auf.</p> <p>Die <b>Tabelle-5 des Anhangs</b> zeigt eine Zusammenfassung der FSG-Kategorien für die einzelnen Visiten und zusätzlich die Häufigkeit von Nicht-schweren symptomatischen bestätigten Hypoglykämien (Blutzucker &lt;54 mg/dL) für den entsprechenden Zeitraum des AWG c2 der SURPASS-4-Studie:</p> <p>Im Ergebnis zeigen sich nicht schwere symptomatische Hypoglykämien in allen FSG-Kategorien und kein offensichtlicher Zusammenhang des Auftretens von nicht schweren Hypoglykämien mit der FSG-Kategorie und damit der Blutzucker-Einstellung der Patienten zur jeweiligen Visite. Die Ergebnisse dieses wesentlichen</p> | <p>Individualisierung des HbA1c-Zielwertes einen hohen Stellenwert in der Diabetes-Behandlung.</p> <p>In der Studie SURPASS-4 wurden hingegen keine patientenindividuellen HbA1c-Zielwerte vereinbart. Stattdessen mussten die Studienteilnehmenden in den Interventionsarmen auf die zufällig per Randomisierung zugeteilten festen Dosierungen von Tirzepatid eingestellt werden. Durch diese Vorgehensweise blieb die Empfehlung der Fachinformation von Tirzepatid unberücksichtigt, dass bei Bedarf nach Erreichen der 5 mg Erhaltungsdosis die Tirzepatid-Dosis in 2,5 mg-Schritten weiter erhöht werden kann. Demnach ist unklar, ob bei den Patientinnen und Patienten, die 10 mg bzw. 15 mg Tirzepatid erhielten, tatsächlich höhere Dosierungen medizinisch angezeigt waren. Auch die Durchführung der strikten zielwertgerichteten Titration von Insulin glargin im Vergleichsarm auf den vorgegebenen Nüchternblutzucker-Zielwert von &lt; 100 mg/dl lässt sich mit dem Standardvorgehen in der deutschen Versorgungspraxis nicht vereinbaren. Diese vorgegebene Titration findet sich weder in der Fachinformation von Insulin glargin noch in den Empfehlungen der NVL wieder. Auch in den Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft werden als Orientierungsgröße<sup>6</sup> für</p> |

<sup>6</sup> Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. Diabetologie und Stoffwechsel 2023; 18(Suppl 2): S162-S217. <https://doi.org/10.1055/a-2076-0024>



| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | <p>Endpunkts schwere Hypoglykämien scheinen damit nicht von der FSG-Kategorie bzw. vom Titrationsziel beeinflusst zu sein.</p> <p><b><u>3) Auswertung der HbA1c-Korridore im Zeitverlauf der Studie (AWG c2)</u></b></p> <p>Die nachfolgenden <b>Abbildungen 5-6</b> sowie die im <b>Anhang der Stellungnahme dargestellte Tabelle-6</b> zeigt die Auswertung der HbA1c-Korridore (&lt;6,5%, &gt;=6,5 bis &lt;7,5%, &gt;=7,5 bis &lt;=8.5%, &gt;8.5%) für die einzelnen Visiten über alle vorhandenen Erhebungszeitpunkte im Zeitverlauf (AWG c2).</p> | <p>individuell zu vereinbare Therapieziele höhere Nüchternblutzucker-Zielwerte ab 100 bis 125 mg/dl angegeben.</p> <p>Laut NVL<sup>2</sup> muss vor dem erstmaligen Beginn einer Insulintherapie zunächst die Indikation für eine Insulinbehandlung sorgfältig geprüft werden. Sofern Personen mit Diabetes mellitus Typ 2 ihr individuelles Therapieziel mit einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie nicht erreichen und die Voraussetzungen für eine Insulin-Indikationsstellung nicht gegeben sind (<i>siehe o.g. Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</i>), empfiehlt die NVL die Intensivierung durch ein zusätzliches oder alternatives Antidiabetikum (außer Insulin), für das positive Effekte auf patientenrelevante Endpunkte nachgewiesen wurden. In der Studie SURPASS-4 wurde vorab nicht geprüft, ob bei den Studienteilnehmenden, die dem Insulin glargin-Arm zugeteilt wurden, tatsächlich eine Insulintherapie medizinisch indiziert war. Aus diesem Grund kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern bei der relevanten Teilpopulation im Vergleichsarm eine Dreifach-Kombinationstherapie bestehend aus Metformin + Empagliflozin + Liraglutid oder Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid nicht besser angezeigt gewesen wäre.</p> |

| <p>Seite,<br/>Zeile</p> | <p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>   | <p>Ergebnis nach Prüfung<br/>(wird vom G-BA ausgefüllt)</p> |              |              |              |              |       |          |     |      |      |       |       |          |     |       |       |       |      |          |    |       |       |      |      |          |    |       |       |      |      |          |     |       |       |      |      |   |
|-------------------------|---|---|--------------|--------------|--------------|--------------|-------|----------|-----|------|------|-------|-------|----------|-----|-------|-------|-------|------|----------|----|-------|-------|------|------|----------|----|-------|-------|------|------|----------|-----|-------|-------|------|------|---|
|                         | <div data-bbox="286 539 1086 1257" data-label="Figure"> <table border="1"> <caption>Erreichte HbA1c-Kategorien im Zeitverlauf (Tirzepatid Arm)<br/>ITT Population (CVD, beobachtete Werte)</caption> <thead> <tr> <th>Zeitpunkt</th> <th>N</th> <th>&lt;6.5%</th> <th>≥6.5 - &lt;7.5%</th> <th>≥7.5 - &lt;8.5%</th> <th>≥8.5%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>107</td> <td>0.0%</td> <td>7.5%</td> <td>44.9%</td> <td>47.7%</td> </tr> <tr> <td>Woche 12</td> <td>103</td> <td>38.8%</td> <td>43.7%</td> <td>14.6%</td> <td>2.9%</td> </tr> <tr> <td>Woche 24</td> <td>93</td> <td>73.1%</td> <td>20.4%</td> <td>4.3%</td> <td>2.2%</td> </tr> <tr> <td>Woche 42</td> <td>99</td> <td>67.6%</td> <td>24.2%</td> <td>6.1%</td> <td>2.0%</td> </tr> <tr> <td>Woche 52</td> <td>101</td> <td>61.4%</td> <td>31.7%</td> <td>5.9%</td> <td>1.0%</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Abbildung-5: HbA1c-Kategorien für das AWG c2, Tirzepatid-Arm</p> | Zeitpunkt   | N            | <6.5%        | ≥6.5 - <7.5% | ≥7.5 - <8.5% | ≥8.5% | Baseline | 107 | 0.0% | 7.5% | 44.9% | 47.7% | Woche 12 | 103 | 38.8% | 43.7% | 14.6% | 2.9% | Woche 24 | 93 | 73.1% | 20.4% | 4.3% | 2.2% | Woche 42 | 99 | 67.6% | 24.2% | 6.1% | 2.0% | Woche 52 | 101 | 61.4% | 31.7% | 5.9% | 1.0% | <p>Auch nach Beurteilung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten<sup>7</sup> verbleiben weiterhin Unsicherheiten dahingehend, ob in der Studie SURPASS-4 tatsächlich eine leitlinienkonforme Therapie anhand patientenindividuell festgelegter Zielwerte erfolgte.</p> <p>Insgesamt ist somit festzustellen, dass die Studie SURPASS-4 deutliche methodische Unsicherheiten aufweist.</p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Therapieziele zwischen den Behandlungsgruppen mit einer strikten Insulin-Titration auf einen Nüchternblutzucker Wert von &lt; 100 mg/dl, der ausschließlich im Vergleichsarm vorgegeben war, ist kein fairer Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollarm gegeben. Auf Basis der Studie SURPASS-4 lassen sich daher keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten.</p> <p>Zusammengenommen ist die Studie SURPASS-4 daher nicht für die frühe Nutzenbewertung geeignet. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> |
| Zeitpunkt               | N   | <6.5%   | ≥6.5 - <7.5% | ≥7.5 - <8.5% | ≥8.5%        |              |       |          |     |      |      |       |       |          |     |       |       |       |      |          |    |       |       |      |      |          |    |       |       |      |      |          |     |       |       |      |      |   |
| Baseline                | 107   | 0.0%  | 7.5%         | 44.9%        | 47.7%        |              |       |          |     |      |      |       |       |          |     |       |       |       |      |          |    |       |       |      |      |          |    |       |       |      |      |          |     |       |       |      |      |   |
| Woche 12                | 103   | 38.8%   | 43.7%        | 14.6%        | 2.9%         |              |       |          |     |      |      |       |       |          |     |       |       |       |      |          |    |       |       |      |      |          |    |       |       |      |      |          |     |       |       |      |      |   |
| Woche 24                | 93  | 73.1%   | 20.4%        | 4.3%         | 2.2%         |              |       |          |     |      |      |       |       |          |     |       |       |       |      |          |    |       |       |      |      |          |    |       |       |      |      |          |     |       |       |      |      |   |
| Woche 42                | 99  | 67.6%   | 24.2%        | 6.1%         | 2.0%         |              |       |          |     |      |      |       |       |          |     |       |       |       |      |          |    |       |       |      |      |          |    |       |       |      |      |          |     |       |       |      |      |   |
| Woche 52                | 101   | 61.4%   | 31.7%        | 5.9%         | 1.0%         |              |       |          |     |      |      |       |       |          |     |       |       |       |      |          |    |       |       |      |      |          |    |       |       |      |      |          |     |       |       |      |      |   |

<sup>7</sup> Addendum (A24-32) zur Dossierbewertung (A23-11) des IQWiG zum Wirkstoff Tirzepatid

| <p>Seite,<br/>Zeile</p> | <p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>  | <p>Ergebnis nach Prüfung<br/>(wird vom G-BA ausgefüllt)</p> |              |              |              |              |       |          |     |      |       |       |       |          |     |       |       |       |      |          |    |       |       |      |      |          |     |       |       |       |      |          |     |       |       |       |      |   |
|-------------------------|--|---|--------------|--------------|--------------|--------------|-------|----------|-----|------|-------|-------|-------|----------|-----|-------|-------|-------|------|----------|----|-------|-------|------|------|----------|-----|-------|-------|-------|------|----------|-----|-------|-------|-------|------|---|
|                         | <p>Erreichte HbA1c-Kategorien im Zeitverlauf (Glargin-Arm)<br/>ITT Population (CVD, beobachtete Werte)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Zeitpunkt</th> <th>N</th> <th>&lt;6.5%</th> <th>≥6.5 - &lt;7.5%</th> <th>≥7.5 - &lt;8.5%</th> <th>≥8.5%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>122</td> <td>1.6%</td> <td>13.1%</td> <td>49.2%</td> <td>36.1%</td> </tr> <tr> <td>Woche 12</td> <td>117</td> <td>17.9%</td> <td>52.1%</td> <td>23.1%</td> <td>6.8%</td> </tr> <tr> <td>Woche 24</td> <td>96</td> <td>34.4%</td> <td>46.9%</td> <td>9.4%</td> <td>9.4%</td> </tr> <tr> <td>Woche 42</td> <td>102</td> <td>34.3%</td> <td>40.2%</td> <td>17.6%</td> <td>7.8%</td> </tr> <tr> <td>Woche 52</td> <td>107</td> <td>36.4%</td> <td>43.0%</td> <td>14.0%</td> <td>6.5%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung-6: HbA1c-Kategorien für das AWG c2, Insulin glargin-Arm</p> | Zeitpunkt   | N            | <6.5%        | ≥6.5 - <7.5% | ≥7.5 - <8.5% | ≥8.5% | Baseline | 122 | 1.6% | 13.1% | 49.2% | 36.1% | Woche 12 | 117 | 17.9% | 52.1% | 23.1% | 6.8% | Woche 24 | 96 | 34.4% | 46.9% | 9.4% | 9.4% | Woche 42 | 102 | 34.3% | 40.2% | 17.6% | 7.8% | Woche 52 | 107 | 36.4% | 43.0% | 14.0% | 6.5% | <p>Es wird auf die Ausführungen auf S. 70 ff. verwiesen.</p> <p>Zudem wird auf das Addendum A24-32 zur Dossierbewertung von Tirzepatid verwiesen.</p> <p>Zu den nachgereichten Auswertungen zur Studie SURPASS-4 wird gemäß Addendum <a href="#">[Link]</a> Folgendes festgestellt:</p> <p><b>„Studie SURPASS 4</b><br/> <i>Aus den nachgereichten Auswertungen zur Studie SURPASS-4 geht hervor, dass das strikte Titrationsziel &lt; 100 mg/dl im Vergleichsarm der Studie bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten, für die Angaben zum Nüchternblutzucker-Wert zu den jeweiligen Zeitpunkten vorliegen, im Verlauf der Studie umgesetzt wurde. Im Interventionsarm wies dagegen ein deutlich niedrigerer Anteil der Patientinnen und Patienten einen Nüchternblutzucker-Wert &lt; 100 mg/dl auf (Interventions- vs. Vergleichsarm zu Studienbeginn: 1 % vs. 9 %; zu Woche 16: 12 % vs. 40 %; zu Woche</i></p> |
| Zeitpunkt               | N  | <6.5%   | ≥6.5 - <7.5% | ≥7.5 - <8.5% | ≥8.5%        |              |       |          |     |      |       |       |       |          |     |       |       |       |      |          |    |       |       |      |      |          |     |       |       |       |      |          |     |       |       |       |      |   |
| Baseline                | 122  | 1.6%  | 13.1%        | 49.2%        | 36.1%        |              |       |          |     |      |       |       |       |          |     |       |       |       |      |          |    |       |       |      |      |          |     |       |       |       |      |          |     |       |       |       |      |   |
| Woche 12                | 117  | 17.9%   | 52.1%        | 23.1%        | 6.8%         |              |       |          |     |      |       |       |       |          |     |       |       |       |      |          |    |       |       |      |      |          |     |       |       |       |      |          |     |       |       |       |      |   |
| Woche 24                | 96   | 34.4%   | 46.9%        | 9.4%         | 9.4%         |              |       |          |     |      |       |       |       |          |     |       |       |       |      |          |    |       |       |      |      |          |     |       |       |       |      |          |     |       |       |       |      |   |
| Woche 42                | 102  | 34.3%   | 40.2%        | 17.6%        | 7.8%         |              |       |          |     |      |       |       |       |          |     |       |       |       |      |          |    |       |       |      |      |          |     |       |       |       |      |          |     |       |       |       |      |   |
| Woche 52                | 107  | 36.4%   | 43.0%        | 14.0%        | 6.5%         |              |       |          |     |      |       |       |       |          |     |       |       |       |      |          |    |       |       |      |      |          |     |       |       |       |      |          |     |       |       |       |      |   |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | <p>Die Patienten in den Behandlungs-Armen verteilen sich auf unterschiedliche HbA1c-Korridore, die die Möglichkeiten der Therapieindividualisierung verdeutlichen. Die <b>Tabelle-6 im Anhang der Stellungnahme</b> zeigt die individuelle Einstellung der Patienten, die flexible HbA1c-Zielwerte (&lt;6,5% als auch &gt;8,5%) ermöglichen.</p> <p>Der mit ca. 60% außerordentlich hohe Anteil der Patienten unter Tirzepatid, die zu Woche 52 einen HbA1c-Wert &lt;6,5% erreichen (vs. ca. 36% für Insulin glargin), zeigt das Potential der HbA1c-Senkung bei einem gleichzeitig niedrigen Hypoglykämie-Risiko unter Tirzepatid.</p> <p><b><u>4) Nüchternblutzucker-Zielwert von &lt;100 mg/dl:</u></b></p> <p>Bei der SURPASS-4-Studie handelt es sich um eine globale Zulassungsstudie, die hinsichtlich der Ziele abgestimmt war.</p> <p>Die Werte orientieren sich an den Empfehlungen der American Diabetes Association (ADA), die einen Zielkorridor von 80–130 mg/dL benennen, von dem jedoch individuell abgewichen werden kann (27).</p> | <p>52: 27 % vs. 42 %). Dabei ist jedoch zu beachten, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, für die entsprechende Angaben vorliegen, über den Studienverlauf variiert. So liegen zu Woche 24 beispielsweise nur jeweils für etwa 90 Patientinnen und Patienten in den Studienarmen Angaben vor. Zudem sind nicht alle Ereignisse, die in der Studie aufgetreten sind, für den Endpunkt nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukose [PG] &lt; 54 mg/dl) abgebildet.</p> <p>Schwere Hypoglykämien traten in der mit Metformin + Natrium/Glukose-Cotransporter-2(SGLT2)-Inhibitor vorbehandelten Teilpopulation der Studie SURPASS-4 nicht auf. Nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG &lt; 54 mg/dl) traten in der vorliegenden Teilpopulation bei Patientinnen und Patienten, für die Angaben zum Nüchternblutzucker-Wert vorliegen, deutlich häufiger im Vergleichsarm auf (1 vs. 10 Ereignisse). Insgesamt wurden in der Studie jedoch 2 vs. 16 Patientinnen und Patienten mit Ereignis erfasst, und es bleibt unklar, welcher Nüchternblutzucker-Kategorie die in den Auswertungen nicht enthaltenen Ereignisse</p> |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Wie bereits im Dossier dargelegt, liegen die Zielwerte dieser Algorithmen etwas niedriger als diejenigen in den aktuellen Praxisempfehlungen (100-125 mg/dl), jedoch lagen die erreichten Werte der Blutzuckerselbstmessung zu Woche 52 im Insulin glargin-Arm in diesem Zielkorridor von 100-125 mg/dl.</p> <p>Mittelwerte der Blutzuckerselbstmessung (Nüchternblutzucker vor Frühstück) in mg/dL zu Woche 52:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tirzepatid: 117,4 mg/dl</li> <li>• Insulin glargin: 105,2 mg/dl (6)</li> </ul> <p>Die Algorithmen ermöglichten sowohl eine Eskalation als auch eine De-Eskalation der Insulintherapie. Weiterhin sah das Studienprotokoll unter bestimmten Voraussetzungen eine vorübergehende Aussetzung der Insulintherapie vor. Zusätzlich wurde im Studienprotokoll festgelegt, dass die Prüfarzte in Bezug auf die in der Studie eingesetzte Insulintherapie während der gesamten Studienlaufzeit mit den Patienten in Kontakt blieben. Dabei sollten die Blutzuckerwerte und das Hypoglykämierisiko überprüft werden, um durch eine Anpassung der Insulindosierung die glykämische Kontrolle zu optimieren und zu erhalten. Eine den individuellen Bedürfnissen des</p> | <p><i>zuzuordnen sind. Darüber hinaus bleibt unklar, ob auch rekurrente Ereignisse von den Auswertungen umfasst sind, d. h. es bleibt unklar, ob Patientinnen und Patienten mit mehreren Ereignissen in die Auswertung eingehen.</i></p> <p><i>Von den Hypoglykämien, die bei Patientinnen und Patienten aufgetreten sind, für die Angaben zur Nüchternblutzucker-Kategorie vorliegen (1 vs. 10 Ereignisse), entfielen 6 der 10 Ereignisse (60 %) im Vergleichsarm auf Patientinnen und Patienten, die bei der letzten Visite der Nüchternblutzucker-Kategorie &lt; 100 mg/dl angehörten. Des Weiteren wurde 1 Ereignis (10 %) in der Nüchternblutzucker-Kategorie ≥ 100 bis ≤ 125 mg/dl bzw. 3 Ereignisse (30 %) in der Nüchternblutzucker-Kategorie &gt; 125 mg/dl erfasst. Dabei pendelt sich der Anteil der Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Kategorie insgesamt im Studienverlauf auf etwa um 40 % in der niedrigsten Kategorie ein, und jeweils auf etwa um 30 % in den höheren Kategorien (bezogen auf den Vergleichsarm).</i></p> |

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Patienten entsprechende Insulintherapie war während der Studie somit jederzeit gewährleistet (6).</p> <p>Angaben zu Titrationszielen in den Fachinformationen von Insulinen können als generell unüblich angesehen werden.</p> <p>Zum Vermerk des IQWiG, dass die Titration des Nüchternblutzuckers auf einen Wert von &lt;100 mg/dl ausschließlich im Vergleichsarm angewendet worden sei ist festzustellen, dass aufgrund der Vorgaben des Teil-AWG c2 und der ZVT ausschließlich im Vergleichsarm eine Insulintherapie eingesetzt wurde. Da Tirzepatid nicht ausschließlich auf die FSG wirkt, sondern sowohl prä- als auch postprandial die glykämische Kontrolle verbessert, erscheint eine FBG-gesteuerte Titration nicht sinnvoll.</p> <p><b><u>Fazit:</u></b></p> <p><b>Die Ergebnisse der Studie SURPASS-4 sind aufgrund der individuellen Flexibilität bei der Dosierung, der Indikation für eine Insulintherapie und des grundsätzlich adäquaten Titrationsziels für die Beurteilung des ZN gegenüber der ZVT im AWG c2 geeignet und sollten vom G-BA berücksichtigt werden.</b></p> | <p><i>Der pU argumentiert, dass die Ergebnisse keinen offensichtlichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten nicht schwerer Hypoglykämien und der Nüchternblutzucker-Kategorie erkennen ließen und diese somit auch nicht vom Titrationsziel &lt; 100 mg/dl beeinflusst seien. Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind für die Beurteilung eines Zusammenhangs zwischen Nüchternblutzucker-Wert und dem Auftreten von Hypoglykämien jedoch nur eingeschränkt interpretierbar. Dies ist darin begründet, dass sich die Angaben auf den bei der letzten Visite erhobenen Wert beziehen, nicht auf eine Messung unmittelbar vor dem Ereignis. Somit ist unklar, welcher Nüchternblutzucker-Kategorie die Patientinnen und Patienten unmittelbar vor dem Ereignis zuzuordnen waren. Darüber hinaus lässt sich den Angaben nicht entnehmen, ob bzw. welche Anpassungen der Insulindosis im Vorfeld und im Anschluss an die jeweilige Visite vorgenommen wurden, um das Titrationsziel zu erreichen. Zudem liegen Nüchternblutzucker-Werte im Studienverlauf nicht für alle Patientinnen und Patienten vor. Dennoch ist den Auswertungen zu entnehmen, dass im Vergleichsarm der überwiegende Anteil an nicht schweren</i></p> |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 |  | <p><i>symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien (PG &lt; 54 mg/dl) (60 % der Ereignisse) bei Patientinnen und Patienten auftrat, welche bei ihrer letzten Visite der Nüchternblutzucker-Kategorie &lt; 100 mg/dl zugeordnet wurden. Auch wenn sich die Werte auf die letzte Visite vor Auftreten des Ereignisses beziehen und nicht auf die letzte vorangegangene Messung unmittelbar vor Auftreten der Hypoglykämie, deutet die Häufung von Ereignissen in der Nüchternblutzucker-Kategorie &lt; 100 mg/dl ausschließlich im Vergleichsarm der Studie darauf hin, dass das strikte Titrationsziel in diesem Arm das Auftreten von Hypoglykämien insgesamt gefördert haben könnte. Für nicht schwere symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (PG ≤ 70 mg/dl) wurden vom pU keine entsprechenden Auswertungen vorgelegt, sodass nicht abschätzbar ist, inwiefern hier eine ähnliche Datenkonstellation vorliegt. Insbesondere die Ergebnisse zu Hypoglykämien aus der Studie SURPASS-4 sind aufgrund der unterschiedlichen Titrationsziele in den Studienarmen damit insgesamt weiterhin nicht interpretierbar.“</i></p> |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                     |
|-----------------|--|---|
| S. 12           | <p>Anmerkung:</p> <p><b>Thema: Studie SURPASS-4 für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Indikation für Insulintherapie in der vorgelegten Teilpopulation fraglich</b></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die Indikation für eine Insulintherapie kein explizites Einschlusskriterium der Studie SURPASS-4 gewesen wäre. Es sei unklar, ob für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bereits alle medikamentösen Maßnahmen außer Insulin ausgeschöpft waren. Daher würde eine Unsicherheit bestehen, ob die vom pU vorgelegte Teilpopulation die Kriterien für Fragestellung 6 erfüllt (2).</p> <p><b>Position von Lilly</b></p> <p>Die Einschlusskriterien sind wie folgt im Protokoll festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HbA1c zwischen <math>\geq 7,5\%</math> und <math>\leq 10,5\%</math> beim Screening bestimmt durch ein zentrales Labor bei Visite 1</li> <li>- Stabile Behandlung mit unveränderter Dosierung von mindestens 1 und nicht mehr als 3 OADs, die einschließen:</li> </ul> | <p>Es wird auf die o.g. Ausführungen auf Seite 70 bis 82 verwiesen.</p> |



Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Metformin, SGLT-2-Inhibitoren, und/oder SU für mindestens 3 Monate vor Visite 1 (25)</p> <p>Für das Teil-AWG c2 bedeutet dies eine stabile Behandlung mit 2 OADs (Metformin + Empagliflozin/Dapagliflozin).</p> <p>D.h. (1) auf Basis der Einschlusskriterien zum HbA1c-Wert bestand die Notwendigkeit einer Therapieeskalation, in diesem Fall für eine Insulintherapie und (2) hatten die Patienten 2 Vortherapien, was den Vorgaben des G-BA für das Teil-AWG entspricht.</p> <p>Die Basischarakteristika der SURPASS-4 stellen sich wie folgt dar: Die Dauer der T2DM-Erkrankung betrug für die für das AWG c2 dargestellte Teilpopulation in den beiden Studienarmen im median ca. 9,5 vs. 11 Jahre, der mediane HbA1c 8,5% vs. 8,3%, die FSG im median 159 mg/dl vs. 146 mg/dl (6). Für die Patienten im dargelegten AWG c2 ist damit von einer klinischen Indikationsstellung für eine Insulintherapie auszugehen.</p> <p>Bei der Therapiewahl wird auch gemäß der NVL und den Praxisempfehlungen ein Spielraum gesetzt („die Indikation zur Insulintherapie soll in folgenden Situationen geprüft werden“), um die Insulinnotwendigkeit anhand diverser Faktoren zu bewerten, wobei eine</p> |   |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>entgleiste glykämische Kontrolle trotz Vorbehandlung mit antidiabetischen Therapien ein maßgebliches Kriterium ist. Die NVL gibt hier jedoch nicht das Ausschöpfen <u>aller</u> verfügbaren blutzuckersenkenden Arzneimittel als zwingende Voraussetzung einer Insulinpflichtigkeit vor (11). Analog definiert der G-BA für Patienten, die erstmalig eine Indikation für eine Insulintherapie aufweisen, dass diese Patienten mit <u>mindestens</u> 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben. Das Ausschöpfen aller vorhandenen Therapieoptionen außer Insulin wird auch gemäß des im Februar 2022 mit Lilly geführten Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung 2021-B-428) nicht als Kriterium für die vorliegende Population angesetzt (22).</p> <p><b>Versorgungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)</b></p> <p>Hinsichtlich der Anzahl der medikamentösen Vortherapien bei erstmalig insulinpflichtigen Patienten verweist Lilly zudem auf eine Analyse von Sekundärdaten, die u.a. zur Klärung dieser Fragestellung durchgeführt wurde. Die Ergebnisse beruhen auf Versorgungsdaten der GKV mit einem aktuellen Datensatz von 2022 und bilden damit den derzeitigen Versorgungskontext ab. Die Studie wurde auf Basis der Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und</p> |   |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Gesundheitssystemforschung (WIG2)-Benchmark-Datenbank durchgeführt; eine anonymisierte Datenbank mit Längsschnittdaten von rund 4,5 Millionen gesetzlich Krankenversicherten. Der Datensatz ist repräsentativ für die deutsche GKV-Population in Bezug auf Alter, Geschlecht und Morbidität.</p> <p>Die Daten wurden in Bezug auf personenbezogene Patienteninformationen, Leistungserbringer (z. B. Arzt, Klinik, Krankenhaus, Apotheke) und die jeweilige GKV anonymisiert, bevor sie in die WIG2-Datenbank aufgenommen werden. In Übereinstimmung mit früheren Studien, die sich auf die Identifizierung von Patienten mit T2DM in Routinedaten konzentrierten, wurde ein veröffentlichter Algorithmus (28) verwendet, um Patienten anhand von Diagnosen für Diabetes (bestätigte, ambulante Diagnosen sowie stationäre Haupt- oder Nebendiagnosen) und Verschreibungen von Antidiabetika zu identifizieren.</p> <p>Für die spezifische Fragestellung konnten insgesamt rund 2,4 Millionen Patienten mit T2DM und einer CV-Erkrankung, mit einem antidiabetischen Arzneimittel (AD) im Jahr 2022 identifiziert werden. Davon waren 77.510 Patienten insulin-naiv und erhielten erstmalig eine Insulintherapie bestehend aus einem langwirksamen</p> |   |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite, Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                      |   |       |        |        |  |        |        |  |                        |                        |          |       |       |  |
|--|--|---|----------------------|---|-------|--------|--------|--|--------|--------|--|------------------------|------------------------|----------|-------|-------|--|
|  | <p>Basalinsulin in Kombination mit einem oder mehreren antidiabetischen Arzneimitteln außer Insulin (BOT) (29).</p> <p>In der nachfolgenden Tabelle sind die Patienten angegeben, die erstmalig in 2022 eine Insulintherapie erhalten haben:</p> <table border="1" data-bbox="291 754 1171 1292"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 754 622 890">Anzahl und Art der Vortherapien</th> <th data-bbox="622 754 875 890">Anzahl der Patienten</th> <th data-bbox="875 754 1171 890">Prozentsatz an Anzahl aller BOT Patienten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="291 890 622 948">1 OAD</td> <td data-bbox="622 890 875 948">24.860</td> <td data-bbox="875 890 1171 948">32,05%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 948 622 1043">2 ADs (oral oder injektabel außer Insulin)</td> <td data-bbox="622 948 875 1043">33.836</td> <td data-bbox="875 948 1171 1043">43,62%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1043 622 1233">Mehr als 3 ADs (oral oder injektabel außer Insulin)<br/><i>davon mit GLP-1 RA</i></td> <td data-bbox="622 1043 875 1233">17.017<br/><i>5.589</i></td> <td data-bbox="875 1043 1171 1233">21,94%<br/><i>7,21%</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1233 622 1292">Sonstige</td> <td data-bbox="622 1233 875 1292">1.857</td> <td data-bbox="875 1233 1171 1292">2,39%</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="291 1292 1171 1383">Abkürzungen: AD: antidiabetisches Arzneimittel; BOT: Basal unterstützte orale Therapie, GLP-1-RA: Glukagon-like-Peptid-1</p> | Anzahl und Art der Vortherapien                         | Anzahl der Patienten | Prozentsatz an Anzahl aller BOT Patienten | 1 OAD | 24.860 | 32,05% | 2 ADs (oral oder injektabel außer Insulin) | 33.836 | 43,62% | Mehr als 3 ADs (oral oder injektabel außer Insulin)<br><i>davon mit GLP-1 RA</i> | 17.017<br><i>5.589</i> | 21,94%<br><i>7,21%</i> | Sonstige | 1.857 | 2,39% |  |
| Anzahl und Art der Vortherapien  | Anzahl der Patienten   | Prozentsatz an Anzahl aller BOT Patienten               |                      |   |       |        |        |  |        |        |  |                        |                        |          |       |       |  |
| 1 OAD  | 24.860   | 32,05%  |                      |   |       |        |        |  |        |        |  |                        |                        |          |       |       |  |
| 2 ADs (oral oder injektabel außer Insulin)                                       | 33.836   | 43,62%  |                      |   |       |        |        |  |        |        |  |                        |                        |          |       |       |  |
| Mehr als 3 ADs (oral oder injektabel außer Insulin)<br><i>davon mit GLP-1 RA</i> | 17.017<br><i>5.589</i>   | 21,94%<br><i>7,21%</i>                                  |                      |   |       |        |        |  |        |        |  |                        |                        |          |       |       |  |
| Sonstige   | 1.857  | 2,39%   |                      |   |       |        |        |  |        |        |  |                        |                        |          |       |       |  |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <div data-bbox="293 528 1169 603" style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <p>(Glucagon-Like-Peptide-1)-Rezeptoragonist; OAD: orale Antidiabetika</p> </div> <p>Die vorliegenden Versorgungsdaten zeigen, dass lediglich rund 22% der T2DM-Patienten mit CV-Erkrankung, die erstmalig eine BOT erhalten, eine Kombination aus drei oder mehr blutzuckersenkenden Arzneimitteln als Vortherapie hatten. Der überwiegende Anteil der Patienten mit einer erstmaligen BOT wurde mit einer Kombination aus 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln vorbehandelt.</p> <p>Die Ergebnisse der Versorgungsstudie zeigen, dass die SURPASS-4 Studie die aktuelle Versorgungsrealität für Patienten in Deutschland mit einer CV-Vorerkrankung abbildet (AWG c2), für die eine Indikation für eine erstmalige Insulintherapie (BOT) besteht.</p> <p><b><u>Fazit:</u></b></p> <p><b>Aus Sicht von Lilly erfüllen die in die SURPASS-4-Studie eingeschlossenen Patienten der relevanten Teilpopulation die vom G-BA definierten Kriterien für insulin-naive Patienten mit CV-Vorerkrankung, die erstmalig eine BOT erhalten (AWG c2). Die im Dossier dargestellte Teilpopulation spiegelt das derzeitige gängige Vorgehen bei Patienten des AWG c2 in Bezug auf ihre Vortherapien wider und</b></p> |   |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)        |
|-----------------|---|--|
|                 | <p><b>entspricht somit der aktuellen Versorgungsrealität. Die Studie SURPASS-4 und die im Dossier dargestellte Teilpopulation erfüllen somit die Anforderungen der Nutzenbewertung. Die Ergebnisse der SURPASS-4 Teilpopulation sind zur Ableitung eines ZN im AWG c2 bei insulinnaiven Patienten, die mit einer BOT behandelt werden und die eine CV-Vorerkrankung haben, geeignet.</b></p>  |  |
| S. 31           | <p>Anmerkung</p> <p><b>Thema: vom deutschen Versorgungskontext abweichende Versorgungsstandards</b></p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass die Studie SURPASS-4 multizentrisch in Australien, Nordamerika, Südamerika, Europa sowie Asien durchgeführt wurde und innerhalb der Kontinente wiederum in verschiedenen Ländern. Es wäre daher von sehr heterogenen und von dem deutschen Versorgungskontext abweichenden Versorgungsstandards auszugehen (2).</p> <p><b>Position von Lilly</b></p> <p>Ca. 40% der Patienten kamen aus OECD-Ländern. Zur Beurteilung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den hier relevanten</p> | <p>,</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>deutschen Versorgungskontext wurden Subgruppenanalysen mit dem Merkmal OECD-Land durchgeführt. Da ein relevanter Anteil der Patienten aus einem OECD-Land kam und in den diesbezüglich durchgeführten Subgruppenanalysen sich keine fazitrelevante Effektmodifikation zeigte, ist davon auszugehen, dass die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können (6).</p> <p><b><u>Fazit:</u></b></p> <p><b>Die Ergebnisse der SURPASS-4-Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, sodass die Studie auch aus diesem Gesichtspunkt für die Nutzenbewertung für das AWG c2 heranzuziehen ist.</b></p> |   |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
| S. 14 ff        | <p>Anmerkung:</p> <p><b>Thema: Lediglich Angaben zu 4 Präparaten sind zum Zeitpunkt der erstmaligen Listung der Lauer-Taxe zu entnehmen. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind nicht bewertbar</b></p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass die zugelassenen Packungsgrößen für Tirzepatid z.Z. nicht (vollständig) in der Lauer-Taxe gelistete sind, so dass eine Überprüfung bzw. Berechnung der Kosten für Tirzepatid nicht erfolgen konnte (2).</p> <p><b>Position von Lilly</b></p> <p>Da nach einer schrittweisen Dosiserhöhung alle Patienten auf die entsprechenden Erhaltungsdosierungen 5, 10 bzw. 15 mg Tirzepatid eingestellt werden, erschien es angebracht, die abschließenden Jahrestherapiekosten (JTK) mittels einer Spanne der niedrigsten (5 mg) sowie der höchsten Erhaltungsdosierung (15 mg) zu bestimmen.</p> <p>Wie in Modul 3 bereits beschrieben, waren bei Markteinführung von Tirzepatid allerdings noch nicht alle beantragten Packungsgrößen auf dem Markt verfügbar (30).</p> | <p><u>Therapiekosten</u></p> <p>Für Tirzepatid beträgt die Anfangsdosis 2,5 mg einmal täglich. Sofern eine zusätzliche Blutzuckersenkung notwendig ist, kann die Dosis auf 5 mg einmal täglich erhöht werden. Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt laut Fachinformation 5 mg, 10 mg oder 15 mg.</p> <p>Für die Darstellung der Kosten wird eine Spanne für die Erhaltungsdosis von Tirzepatid von 5 mg in der unteren Grenze bis 15 mg in der oberen Grenze angegeben.</p> |



Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>In der Lauer-Taxe vom 01.03.2024 werden folgende Packungsgrößen mit dem Wirkstoff Tirzepatid aufgeführt (31):</p> <p>Mounjaro 2,5 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche – 1 Stück (N1)</p> <p>Mounjaro 2,5 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche – 4 Stück (N2)</p> <p>Mounjaro 5 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche – 4 Stück (N2)</p> <p>Mounjaro 7,5 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche – 4 Stück (N2)</p> <p>Mounjaro 10 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche – 4 Stück (N2)</p> <p>Mounjaro 12,5 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche – 4 Stück (N2)</p> <p>Mounjaro 15 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche – 4 Stück (N2)</p> |   |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                    |   |   |   |  |                             |  |
|--|--|--|---|---|---|--|-----------------------------|--|
|  | <p>In der folgenden Tabelle sind die Arzneimittelkosten aller derzeit in der Lauer-Taxe (Stand 01.03.2024) gelisteten Packungen aufgeführt. Hierbei ist zu beachten, dass aufgrund gesetzlicher Regelungen seit Anfang des Jahres (Senkung des Herstellerrabatts bzw. Erhöhung des Großhandelshöchstzuschlags) es zu leicht veränderten Arzneimittelkosten im Vergleich zu den im Dossier ausgewiesenen Kosten (Stand 15.11.2023) für Tirzepatid kommt.</p> <p>Tabelle: Arzneimittelkosten Tirzepatid</p> <table border="1" data-bbox="293 874 1169 1329"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 874 584 1214">Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</th> <th data-bbox="584 874 884 1214">Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</th> <th data-bbox="884 874 1169 1214">Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 1214 584 1329">Tirzepatid 2,5 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche</td> <td data-bbox="584 1214 884 1329">73,36 €<br/>2,5 mg, 1 Durchstechflasche</td> <td data-bbox="884 1214 1169 1329">67,93 €<br/>[2,00 €, 3,43 €]</td> </tr> </tbody> </table> | Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro | Tirzepatid 2,5 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche | 73,36 €<br>2,5 mg, 1 Durchstechflasche | 67,93 €<br>[2,00 €, 3,43 €] |  |
| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)  | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro                          |   |   |   |  |                             |  |
| Tirzepatid 2,5 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche                          | 73,36 €<br>2,5 mg, 1 Durchstechflasche   | 67,93 €<br>[2,00 €, 3,43 €]  |   |   |   |  |                             |  |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> |   |                               | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|-------------------------------|---|
|                 | Tirzepatid 2,5 mg<br>Injektionslösung in<br>einer Durchstechflasche  | 259,48 €<br>2,5 mg, 4 Durchstechfla-<br>schen | 243,74 €<br>[2,00 €, 13,74 €] |   |
|                 | Tirzepatid 5 mg<br>Injektionslösung in<br>einer Durchstechflasche  | 259,43 €<br>5 mg, 4 Durchstechfla-<br>schen   | 233,88 €<br>[2,00 €, 23,55 €] |   |
|                 | Tirzepatid 7,5 mg<br>Injektionslösung in<br>einer Durchstechflasche  | 321,79 €<br>7,5 mg, 4 Durchstechfla-<br>schen | 302,60 €<br>[2,00 €, 17,19 €] |   |
|                 | Tirzepatid 10 mg<br>Injektionslösung in eine<br>Durchstechflasche  | 321,79 €<br>10 mg, 4 Durchstechfla-<br>chen   | 302,60 €<br>[2,00 €, 17,19 €] |   |
|                 | Tirzepatid 12,5 mg<br>Injektionslösung in<br>einer Durchstechflasche   | 345,50 €<br>12,5 mg, 4<br>Durchstechfla-schen | 325,00 €<br>[2,00 €, 18,50 €] |   |
|                 | Tirzepatid 15 mg<br>Injektionslösung in<br>einer Durchstechflasche   | 345,50 €<br>15 mg, 4 Durchstechfla-<br>schen  | 325,00 €<br>[2,00 €, 18,50 €] |   |
|                 | Durch die gesetzlichen Änderungen und die zum 01.03.2024 gelisteten Packungen kommt es unter Berücksichtigung der zusätzlichen   |   |                               |   |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                       |  |   |  |   |            |         |            |  |            |         |            |  |            |         |            |  |
|--|---|---|--|---|--|---|------------|---------|------------|--|------------|---------|------------|--|------------|---------|------------|--|
|  | <p>GKV-Kosten zu folgenden JTK. Es werden nur die JTK für die Erhaltungsdosen inklusive der zusätzlichen GKV-Kosten dargestellt:</p> <p>Tabelle: Jahrestherapiekosten Tirzepatid</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</th> <th>Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €</th> <th>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €</th> <th>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tirzepatid 5 mg<br/>4 Durchstechflaschen</td> <td>3.177,33 €</td> <td>11,44 €</td> <td>3.188,77 €</td> </tr> <tr> <td>Tirzepatid 10 mg<br/>4 Durchstechflaschen</td> <td>3.944,62 €</td> <td>11,44 €</td> <td>3.956,06 €</td> </tr> <tr> <td>Tirzepatid 15 mg<br/>4 Durchstechflaschen</td> <td>4.236,58 €</td> <td>11,44 €</td> <td>4.248,02 €</td> </tr> </tbody> </table> <p>Für Tirzepatid ergeben sich auf Basis der Spanne der Erhaltungsdosierungen 5 mg bis 15 mg somit JTK pro Patient zwischen 3.188,77 € (5 mg, 4 Durchstechflaschen) – 4.248,02 € (15 mg, 4 Durchstechflaschen). Es ist dabei zu berücksichtigen, dass die Behandlungsdauer</p> | Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)                    | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Tirzepatid 5 mg<br>4 Durchstechflaschen | 3.177,33 € | 11,44 € | 3.188,77 € | Tirzepatid 10 mg<br>4 Durchstechflaschen | 3.944,62 € | 11,44 € | 3.956,06 € | Tirzepatid 15 mg<br>4 Durchstechflaschen | 4.236,58 € | 11,44 € | 4.248,02 € |  |
| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €  | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro     |   |  |   |            |         |            |  |            |         |            |  |            |         |            |  |
| Tirzepatid 5 mg<br>4 Durchstechflaschen                | 3.177,33 €  | 11,44 €   | 3.188,77 €                                   |   |  |   |            |         |            |  |            |         |            |  |            |         |            |  |
| Tirzepatid 10 mg<br>4 Durchstechflaschen               | 3.944,62 €  | 11,44 €   | 3.956,06 €                                   |   |  |   |            |         |            |  |            |         |            |  |            |         |            |  |
| Tirzepatid 15 mg<br>4 Durchstechflaschen               | 4.236,58 €  | 11,44 €   | 4.248,02 €                                   |   |  |   |            |         |            |  |            |         |            |  |            |         |            |  |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | für die Erhaltungsdosierungen insbesondere bei den 10 mg und 15 mg aufgrund der stufenweisen Dosiserhöhungen im ersten Jahr kürzer einzustufen und damit prinzipiell ein niedrigerer Verbrauch und geringere JTK der Erhaltungsdosierungen im Vergleich zu den hier berechneten Kosten anzunehmen sind.  |   |
|                 | <p><b>Stellungnahme zum Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V: Tirzepatid (3):</b></p> <p><b>Position von Lilly</b></p> <p>Vor dem Hintergrund des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes hat der G-BA am 27. Juni 2023 seinen Beschluss „zur Änderung der</p> | <p>Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation</p> |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p>Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII/Anlage Xlla – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buch Sozialgesetzbuch (SGB V): Ergänzung der Benennung von Kombinationen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V in bereits gefassten Beschlüssen“ veröffentlicht.</p> <p>Aus der Sicht von Lilly ist das in den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 27. Juni 2023 beschriebene Vorgehen nicht geeignet, um dem oben genannten Auftrag gerecht zu werden und die Kombinationen für die bereits bewerteten Arzneimittel, für das vorliegende Verfahren und auch für die in Zukunft zu bewertenden Arzneimittel valide und zulassungskonform zu benennen. Die Gründe dafür werden im Folgenden aufgelistet.</p> <p><u>Kritische Auseinandersetzung mit der Vorgehensweise des G-BA</u></p> <p>Es ist zu kritisieren, dass die arzneimittelrechtliche Zulassung, die laut gesetzlichen Vorgaben die Grundlage für die Benennung der Kombinationen darstellen sollte, außer Acht gelassen wird und Therapien auch dann als Kombinationen gelistet werden, wenn sie eine Zulassung im gleichen AWG haben. Ob die entsprechende Kombination hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit in klinischen Studien untersucht wurde und basierend darauf eine arzneimittelrechtliche Zulassung hat, bleibt unberücksichtigt. Das beschriebene Vorgehen der</p> | <p>für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Kombination zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.</p> <p>Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.</p> <p>Referenzen:<br/>Fachinformation zu Tirzepatid (Mounjaro); Mounjaro®; Stand: Dezember 2023</p> |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>„offenen Kombination“ „Sofern die FI keine entsprechenden Angaben enthält, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet regelhaft entgegenstehen, wurde davon ausgegangen, dass das bewertete Arzneimittel aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie eingesetzt [werden] kann. Für die Benennung wurde diesbezüglich die Konstellation einer „offenen“ Kombination zugrunde gelegt.“ Dies ist daher zu kritisieren und gesetzeswidrig einzustufen, insbesondere da die medizinische Plausibilität bei der Benennung von Kombinationen unberücksichtigt bleibt und somit unter Umständen ein Off-Label Einsatz impliziert wird. Letzteres ist im Besonderen haftungsrechtlich relevant für den Verordner. Darüber hinaus gibt es für die Ausweitung des Kombinationsabschlages auf Off-Label-Use keine gesetzliche Grundlage. Denn der G-BA führt weiter aus: „Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit“. Auf diese Weise umgeht</p> |   |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>der G-BA eine kritische Auseinandersetzung und Analyse der medizinischen Validität einer solchen Kombinationstherapie. Es ist zu kritisieren, dass der medizinische Standard bzw. die medizinische Plausibilität nicht berücksichtigt wird und dies möglicherweise in einer Übertherapie mit potenziellen Implikationen für die Sicherheit der Patienten resultieren kann. Die getroffenen Annahmen widersprechen daher in großen Teilen der medizinischen Praxis und Versorgung wie sie in den nationalen Leitlinien beschrieben wird. Die Benennung von Kombinationen durch den G-BA dient der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Es ist jedoch unklar, wie diese Umsetzung auf Basis des Beschlusses gut gelingen kann, da in den Abrechnungsdaten auftretende Verschreibungen in zeitlicher Nähe wohl eher auf einen Therapiewechsel hindeuten und nicht auf eine Kombination. Somit bleiben auch weiterhin Fragen hinsichtlich der Umsetzbarkeit offen. Darüber hinaus geht Lilly davon aus, dass der Kombinationsabschlag für einen Wirkstoff nur für Verordnungen ab dem Zeitpunkt der Veröffentlichung des entsprechenden G-BA-Beschlusses zur Nutzenbewertung des entsprechenden Wirkstoffes fällig wird. Es ergibt sich durch das oben beschriebene Vorgehen weiterhin das Problem, dass generell auch Kombinationen benannt werden, die,</p> |   |



Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>da durch die Zulassung nicht explizit abgedeckt, nicht der Nutzenbewertung unterliegen. Zudem gibt es für diese „fiktiven“ Kombinationen keinerlei zugrunde liegende klinische Evidenz in Form von hochwertigen Studien, die ansonsten in der Nutzenbewertung eine zentrale Rolle spielen. Gleichzeitig kann eine Befreiung vom Kombinationsabschlag nur erfolgen, wenn für die Kombination ein mindestens beträchtlicher ZN gezeigt werden kann. Für viele der genannten Kombinationen ist das praktisch unmöglich, was zu einer Benachteiligung der betroffenen Unternehmen führt.</p> <p><b>Position von Lilly zur Benennung spezieller Kombinationen von Tirzepatid:</b></p> <p><b>AWG a1, a2, b1, b2, c1, c2, d1, d2 betreffend:</b></p> <p>Der medizinische Standard der Behandlung des T2DM, der in den nationalen Leitlinien beschrieben wird, beruht auf den in Deutschland verfügbaren Therapien, denn diese stehen auch mit der regulären Erstattung zur Verfügung. Es ist daher unklar, warum Kombinationen mit Therapien benannt werden, die nicht (mehr) in Deutschland vertrieben werden.</p> <p>Daher sollten Canagliflozin (Invokana), Canagliflozin/Metformin (Vokanamet), Dapagliflozin/Saxagliptin (Qtern), Empagliflozin/Metfor-</p> |   |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>min (Synjardy), Ertugliflozin/Metformin (Segluromet), Semaglutid (Rybelsus) nicht als Kombinationstherapie benannt werden.</p> <p>Darüber hinaus sind die Benennung der Kombinationen von Tirzepatid, einem GIP / GLP-1-RA mit den GLP-1-RA Dulaglutid und Semaglutid aufgrund der Fachinformation der Produkte nicht nachvollziehbar. Die Wirkstoffe setzen jeweils am GLP-1-Rezeptor an und verbessern die Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit T2DM durch Erhöhung der Insulinspiegel nach Nahrungsaufnahme. Die Kombinationen sind jeweils nicht untersucht und entbehren aufgrund des Wirkungsmechanismus jeder wissenschaftlichen Grundlage.</p> <p><b>AWG d1 und d2 betreffend:</b></p> <p>Aus Sicht von Lilly erfüllen die Gliflozine zwar die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, um als Kombinationstherapie für Tirzepatid eingesetzt werden zu können, dennoch vertritt Lilly den Standpunkt, dass die medizinische Plausibilität für die Kombination in dieser Population zu hinterfragen ist.</p> |   |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

|                 |  |   |
|-----------------|--|---|
| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|                 | <b>Fazit/Vorgeschlagene Änderung:</b><br><br><b>Lilly bittet grundsätzlich um eine zulassungskonforme Benennung von Kombinationstherapien, die zudem medizinisch plausibel sind.</b>       |   |

## Literaturverzeichnis

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Mounjaro® Injektionslösung in einer Durchstechflasche. Dezember 2023.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tirzepatid (Diabetes mellitus Typ 2) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Berichte – Nr. 1718 2024 [updated 15.02.2024. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7105/2023-11-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Tirzepatid\\_D-987.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7105/2023-11-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Tirzepatid_D-987.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V: Tirzepatid 2024 [updated 15.02.2024. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7106/2023-11-15\\_Benennung-Kombinationen-Entwurf-SNV\\_Tirzepatid\\_D-987.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7106/2023-11-15_Benennung-Kombinationen-Entwurf-SNV_Tirzepatid_D-987.pdf).
4. Rosenstock J, Frias JP, Rodbard HW, Tofe S, Sears E, Huh R, et al. Tirzepatide vs Insulin Lispro Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes: The SURPASS-6 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023;330(17):1631-40.
5. Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakkody GJ, Yang Z, Doupis J, et al. 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;398(10313):1811-24.
6. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tirzepatid (Mounjaro®). Modul 4C. 2023.
7. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tirzepatid (Mounjaro®). Modul 4D. 2023.
8. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tirzepatid (Mounjaro®). Modul 1. 2023.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dulaglutid 2020 [updated 17.07.2020. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4373/2020-07-16\\_AM-RL-XII\\_Dulaglutid\\_D-511.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4373/2020-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_D-511.pdf).
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dulaglutid (Erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse gemäß §13 (Diabetes mellitus Typ 2) 2020 [updated 17.07.2020. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6732/2020-07-16\\_AM-RL-XII\\_Dulaglutid\\_D-511\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6732/2020-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_D-511_TrG.pdf).
11. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung, Version 3.0 2023 DOI: 10.6101/AZQ/000503. [www.leitlinien.de/diabetes](http://www.leitlinien.de/diabetes). 2023 [updated 24.05.2023. Available from: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes>.
12. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. 2014 [updated 22.11.2021. Available from: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/archiv/pdf/therapie-des-typ-2-diabetes/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>.

13. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein HH, et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. Diabetologie und Stoffwechsel. 2023;18(S 02):S162-S217.
14. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. Multimorbidität – Living guideline, S3-Leitlinie, AWMF-Register-Nr. 053-047LG DEGAM-Leitlinie Nr. 20 2023 [updated 29.02.2024. Available from: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-047L\\_S3\\_Multimorbiditaet\\_2023-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-047L_S3_Multimorbiditaet_2023-10.pdf).
15. Eli Lilly and Company. Protocol I8F-MC-GPHD (c): A Randomized, Phase 3, Open-label Trial Comparing the Effect of the Addition of Tirzepatide Once Weekly versus Insulin Lispro (U100) Three Times Daily in Participants with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Insulin Glargine (U100) with or without Metformin (SURPASS-6). 2021.
16. Eli Lilly and Company. Clinical study report: A Randomized, Phase 3, Open-label Trial Comparing the Effect of the Addition of Tirzepatide Once Weekly versus Insulin Lispro (U100) Three Times Daily in Participants with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Insulin Glargine (U100) with or without Metformin (SURPASS-6). 2023.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-266. Tirzepatid zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus. 08.01.2020 2020.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaft-licher Erkenntnisse) Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) 2021 [updated 22.04.2021. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7455/2021-04-15\\_AM-RL-XII\\_Semaglutid\\_D-597\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7455/2021-04-15_AM-RL-XII_Semaglutid_D-597_TrG.pdf).
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2)). 2019.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Semaglutid. 2019 03.05.2019.
21. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Ozempic® 0,25 mg/ 0,5 mg/ 1 mg / 2 mg Injektionslösung in einem Fertigen. März 2023.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-428. Tirzepatid zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus. 30.03.2022 2022.
23. C.A.B.A. - República Argentina. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) 2019. 2019 [updated 06.03.2024. Available from: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/quia-de-practica-clinica-nacional-sobre-prevencion-diagnostico-y-tratamiento-de-la-diabetes>.
24. da Silva Filho RL, Albuquerque L, Cavalcanti S, Tambascia. M, de Seção E, Valente F. Tratamento farmacológico da hiperglicemia no DM2 2023 [updated 06.03.2024. Available from: <https://diretriz.diabetes.org.br/tratamento-farmacologico-da-hiperglicemia-no-dm2/>.
25. Eli Lilly and Company. Protocol I8F-MC-GPGM(b): Efficacy and Safety of LY3298176 Once Weekly versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk (SURPASS-4). 2020.
26. Eli Lilly and Company. Clinical study report: Efficacy and Safety of LY3298176 Once Weekly versus Insulin Glargine

in Patients with Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk. 2021.

27. American Diabetes Association Professional Practice C. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S111-S25.

28. Thoren CT, Schwalm A, Mostardt S, Weber D, Ihle P, Altenhofen L. Can Routine Data be used to Determine the Target Population of Patients with Type 2 Diabetes in Early Benefit Assessments in Germany? *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*. 2020;82(S 01):S13-S9.

29. Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung. Epidemiology and treatment patterns of patients with type 2 diabetes (T2D) in Germany with and without established cardiovascular disease (CVD) and obesity: Kurzbericht. 2024.

30. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tirzepatid (Mounjaro®). Modul 3D. 2023.

31. LAUER-FISCHER GmbH. Lauer Taxe Stand 1.3.2024 2024 [updated 01.03.2024. Available from: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.

## Abkürzungen

|        |  |
|--------|--|
| AD:    | antidiabetisches Arzneimittel  |
| ADA:   | American Diabetes Association  |
| AWG:   | Anwendungsgebiet   |
| BMI:   | Body Mass Index  |
| BOT:   | Basal unterstützte orale Therapie  |
| CT:    | Konventionelle Therapie  |
| CV:    | kardiovaskulär   |
| CVOT:  | kardiovaskuläre outcome-Studie   |
| DDG:   | Deutsche Diabetes Gesellschaft   |
| DMP:   | Disease Management Programm  |
| DEGAM: | Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin   |
| EQ-5D: | Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions) |
| FBG:   | Nüchternblutglukose (Fasting blood glucose)  |
| FSG:   | Nüchtern(serum)blutglukose (fasting serum glucose)   |
| G-BA:  | Gemeinsamer Bundesausschuss  |
| GI:    | Gastrointestinal   |
| GIP:   | glukoseabhängiges insulinotropes Peptid (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide)                                   |
| GKV:   | Gesetzliche Krankenversicherung  |
| GLP-1: | Glukagon-like-Peptid-1 (Glucagon-Like-Peptide-1)   |
| HbA1c: | glykosyliertes Hämoglobin  |
| HRQoL: | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)  |
| ICT:   | Intensivierte konventionelle Insulintherapie (Intensified Conventional Insulin Therapy)                                  |

|         |  |
|---------|--|
| IQWiG:  | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                   |
| JTK:    | Jahrestherapiekosten   |
| MW:     | Mittelwert   |
| MCS:    | Mental Component Summary   |
| NVL:    | Nationale VersorgungsLeitlinie   |
| OAD:    | orale Antidiabetika  |
| PCS:    | Physical Component Summary   |
| PT:     | Preferred Term   |
| PU:     | pharmazeutischer Unternehmer   |
| SF-36:  | Short Form-36 (Fragebogen)   |
| SGB:    | Sozialgesetzbuch   |
| SGLT 2: | Natrium-Glukose-Cotransporter 2 (Sodium-Glucose Co-Transporter 2)                  |
| SMBG:   | Blutzuckerselbstmessung (Self-Monitoring of Blood Glucose)                         |
| SU:     | Sulfonylharnstoff  |
| SUE:    | Schwerwiegender unerwünschte Ereignisse  |
| T2DM:   | Typ 2 Diabetes mellitus  |
| UE:     | Unerwünschtes Ereignis   |
| WIG     | Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung |
| ZN:     | Zusatznutzen   |
| ZVT:    | Zweckmäßige Vergleichstherapie   |



## Anhang

**Tabelle-1a: SURPASS-6: Summary of fasting serum glucose by timepoint and by incidence of severe hypoglycemic event**

Summary of fasting serum glucose by timepoint and by incidence of severe hypoglycemic event  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (ITT population: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 11  
 16:21 17JAN2024  
 PDPM

| Timepoint | Category/ Statistic  | TZP 5mg<br>(N=243) | TZP 10mg<br>(N=238) | TZP 15mg<br>(N=236) | TZP all<br>(N=717) | Insulin<br>Lispro<br>(N=708) | Total<br>(N=1425) | p-value<br>(Overall)<br>* |
|-----------|--|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|---------------------------|
|           |  |                    |                     |                     |                    |                              |                   | b                         |
| Baseline  | Categorical summary of fasting serum glucose               |                    |                     |                     |                    |                              |                   | 0.2308                    |
|           | Number of study patients, Nx                               | 242                | 236                 | 235                 | 713                | 704                          | 1417              |                           |
|           | <100 mg/dL   | 33 (13.6)          | 36 (15.3)           | 30 (12.8)           | 99 (13.9)          | 93 (13.2)                    | 192 (13.5)        |                           |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL                                   | 32 (13.2)          | 42 (17.8)           | 40 (17.0)           | 114 (16.0)         | 137 (19.5)                   | 251 (17.7)        |                           |
|           | >125 mg/dL   | 177 (73.1)         | 158 (66.9)          | 165 (70.2)          | 500 (70.1)         | 474 (67.3)                   | 974 (68.7)        |                           |
|           | Patients experiencing severe hypoglycemic event 0<=Week<=2 |                    |                     |                     |                    |                              |                   | -                         |
|           | Number of study patients, Nx                               | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 0                            | 0                 |                           |
|           | <100 mg/dL   | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 0                            | 0                 |                           |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL                                   | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 0                            | 0                 |                           |
|           | >125 mg/dL   | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 0                            | 0                 |                           |
|           | Patients without severe hypoglycemic event 0<=Week<=2      |                    |                     |                     |                    |                              |                   | 0.2308                    |
|           | Number of study patients, Nx                               | 242                | 236                 | 235                 | 713                | 704                          | 1417              |                           |
|           | <100 mg/dL   | 33 (13.6)          | 36 (15.3)           | 30 (12.8)           | 99 (13.9)          | 93 (13.2)                    | 192 (13.5)        |                           |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL                                   | 32 (13.2)          | 42 (17.8)           | 40 (17.0)           | 114 (16.0)         | 137 (19.5)                   | 251 (17.7)        |                           |
|           | >125 mg/dL   | 177 (73.1)         | 158 (66.9)          | 165 (70.2)          | 500 (70.1)         | 474 (67.3)                   | 974 (68.7)        |                           |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using chi-square test for categorical data and using ANOVA for continuous data  
 The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_ammog/programs/stat/tfl/t\_gba\_gluc\_sevhypo\_vis.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data  
Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_sevhypo\_vis.rtf

Summary of fasting serum glucose by timepoint and by incidence of severe hypoglycemic event  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (ITT population: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 11  
 16:21 17JAN2024  
 PDPM

| Timepoint | Category/ Statistic                                       | TZP 5mg<br>(N=243) | TZP 10mg<br>(N=238) | TZP 15mg<br>(N=236) | TZP all<br>(N=717) | Insulin<br>Lispro<br>(N=708) | Total<br>(N=1425) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|---|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| Week 2    | Categorical summary of fasting serum glucose              |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx                              | 229                | 229                 | 224                 | 682                | 665                          | 1347              |                                |
|           | <100 mg/dL  | 53 (23.1)          | 53 (23.1)           | 36 (16.1)           | 142 (20.8)         | 94 (14.1)                    | 236 (17.5)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL                                  | 47 (20.5)          | 61 (26.6)           | 70 (31.3)           | 178 (26.1)         | 132 (19.8)                   | 310 (23.0)        |                                |
|           | >125 mg/dL  | 129 (56.3)         | 115 (50.2)          | 118 (52.7)          | 362 (53.1)         | 439 (66.0)                   | 801 (59.5)        |                                |
|           | Patients experiencing severe hypoglycemic event 2<Week<=4 |                    |                     |                     |                    |                              |                   | -                              |
|           | Number of study patients, Nx                              | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 4                            | 4                 |                                |
|           | <100 mg/dL  | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 2 (50.0)                     | 2 (50.0)          |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL                                  | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 0                            | 0                 |                                |
|           | >125 mg/dL  | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 2 (50.0)                     | 2 (50.0)          |                                |
|           | Patients without severe hypoglycemic event 2<Week<=4      |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx                              | 229                | 229                 | 224                 | 682                | 661                          | 1343              |                                |
|           | <100 mg/dL  | 53 (23.1)          | 53 (23.1)           | 36 (16.1)           | 142 (20.8)         | 92 (13.9)                    | 234 (17.4)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL                                  | 47 (20.5)          | 61 (26.6)           | 70 (31.3)           | 178 (26.1)         | 132 (20.0)                   | 310 (23.1)        |                                |
|           | >125 mg/dL  | 129 (56.3)         | 115 (50.2)          | 118 (52.7)          | 362 (53.1)         | 437 (66.1)                   | 799 (59.5)        |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using chi-square test for categorical data and using ANOVA for continuous data  
 The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.  
 The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_sevhypo\_vis.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_sevhypo\_vis.rtf

Summary of fasting serum glucose by timepoint and by incidence of severe hypoglycemic event  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (ITT population: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 11  
 16:21 17JAN2024  
 PDPM

| Timepoint | Category/ Statistic                                       | TZP 5mg<br>(N=243) | TZP 10mg<br>(N=238) | TZP 15mg<br>(N=236) | TZP all<br>(N=717) | Insulin<br>Lispro<br>(N=708) | Total<br>(N=1425) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|---|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| Week 4    | Categorical summary of fasting serum glucose              |                    |                     |                     |                    |                              |                   | 0.0157                         |
|           | Number of study patients, Nx                              | 235                | 236                 | 229                 | 700                | 671                          | 1371              |                                |
|           | <100 mg/dL  | 40 (17.0)          | 56 (23.7)           | 52 (22.7)           | 148 (21.1)         | 120 (17.9)                   | 268 (19.5)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL                                  | 64 (27.2)          | 59 (25.0)           | 53 (23.1)           | 176 (25.1)         | 139 (20.7)                   | 315 (23.0)        |                                |
|           | >125 mg/dL  | 131 (55.7)         | 121 (51.3)          | 124 (54.1)          | 376 (53.7)         | 412 (61.4)                   | 788 (57.5)        |                                |
|           | Patients experiencing severe hypoglycemic event 4<Week<=8 |                    |                     |                     |                    |                              |                   | -                              |
|           | Number of study patients, Nx                              | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 4                            | 4                 |                                |
|           | <100 mg/dL  | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 0                            | 0                 |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL                                  | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 2 (50.0)                     | 2 (50.0)          |                                |
|           | >125 mg/dL  | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 2 (50.0)                     | 2 (50.0)          |                                |
|           | Patients without severe hypoglycemic event 4<Week<=8      |                    |                     |                     |                    |                              |                   | 0.0145                         |
|           | Number of study patients, Nx                              | 235                | 236                 | 229                 | 700                | 667                          | 1367              |                                |
|           | <100 mg/dL  | 40 (17.0)          | 56 (23.7)           | 52 (22.7)           | 148 (21.1)         | 120 (18.0)                   | 268 (19.6)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL                                  | 64 (27.2)          | 59 (25.0)           | 53 (23.1)           | 176 (25.1)         | 137 (20.5)                   | 313 (22.9)        |                                |
|           | >125 mg/dL  | 131 (55.7)         | 121 (51.3)          | 124 (54.1)          | 376 (53.7)         | 410 (61.5)                   | 786 (57.5)        |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using chi-square test for categorical data and using ANOVA for continuous data  
 The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_sevhypo\_vis.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_sevhypo\_vis.rtf

Summary of fasting serum glucose by timepoint and by incidence of severe hypoglycemic event  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (ITT population: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 11  
 16:21 17JAN2024  
 PDPM

| Timepoint | Category/ Statistic  | TZP 5mg<br>(N=243) | TZP 10mg<br>(N=238) | TZP 15mg<br>(N=236) | TZP all<br>(N=717) | Insulin<br>Lispro<br>(N=708) | Total<br>(N=1425) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|--|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| Week 8    | Categorical summary of fasting serum glucose               |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx                               | 234                | 233                 | 231                 | 698                | 678                          | 1376              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 74 (31.6)          | 71 (30.5)           | 81 (35.1)           | 226 (32.4)         | 153 (22.6)                   | 379 (27.5)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL                                   | 78 (33.3)          | 61 (26.2)           | 66 (28.6)           | 205 (29.4)         | 164 (24.2)                   | 369 (26.8)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 82 (35.0)          | 101 (43.3)          | 84 (36.4)           | 267 (38.3)         | 361 (53.2)                   | 628 (45.6)        |                                |
|           | Patients experiencing severe hypoglycemic event 8<Week<=12 |                    |                     |                     |                    |                              |                   | -                              |
|           | Number of study patients, Nx                               | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 3                            | 3                 |                                |
|           | <100 mg/dL   | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 1 (33.3)                     | 1 (33.3)          |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL                                   | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 0                            | 0                 |                                |
|           | >125 mg/dL   | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 2 (66.7)                     | 2 (66.7)          |                                |
|           | Patients without severe hypoglycemic event 8<Week<=12      |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx                               | 234                | 233                 | 231                 | 698                | 675                          | 1373              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 74 (31.6)          | 71 (30.5)           | 81 (35.1)           | 226 (32.4)         | 152 (22.5)                   | 378 (27.5)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL                                   | 78 (33.3)          | 61 (26.2)           | 66 (28.6)           | 205 (29.4)         | 164 (24.3)                   | 369 (26.9)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 82 (35.0)          | 101 (43.3)          | 84 (36.4)           | 267 (38.3)         | 359 (53.2)                   | 626 (45.6)        |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using chi-square test for categorical data and using ANOVA for continuous data  
 The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_sevhypo\_vis.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_sevhypo\_vis.rtf

Summary of fasting serum glucose by timepoint and by incidence of severe hypoglycemic event  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (ITT population: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 11  
 16:21 17JAN2024  
 PDPM

| Timepoint | Category/ Statistic   | TZP 5mg<br>(N=243) | TZP 10mg<br>(N=238) | TZP 15mg<br>(N=236) | TZP all<br>(N=717) | Insulin<br>Lispro<br>(N=708) | Total<br>(N=1425) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|---|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| Week 12   | Categorical summary of fasting serum glucose                |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx                                | 235                | 230                 | 228                 | 693                | 661                          | 1354              |                                |
|           | <100 mg/dL  | 65 (27.7)          | 79 (34.3)           | 91 (39.9)           | 235 (33.9)         | 154 (23.3)                   | 389 (28.7)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL                                    | 80 (34.0)          | 84 (36.5)           | 73 (32.0)           | 237 (34.2)         | 150 (22.7)                   | 387 (28.6)        |                                |
|           | >125 mg/dL  | 90 (38.3)          | 67 (29.1)           | 64 (28.1)           | 221 (31.9)         | 357 (54.0)                   | 578 (42.7)        |                                |
|           | Patients experiencing severe hypoglycemic event 12<Week<=16 |                    |                     |                     |                    |                              |                   | -                              |
|           | Number of study patients, Nx                                | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 5                            | 5                 |                                |
|           | <100 mg/dL  | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 1 (20.0)                     | 1 (20.0)          |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL                                    | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 0                            | 0                 |                                |
|           | >125 mg/dL  | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 4 (80.0)                     | 4 (80.0)          |                                |
|           | Patients without severe hypoglycemic event 12<Week<=16      |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx                                | 235                | 230                 | 228                 | 693                | 656                          | 1349              |                                |
|           | <100 mg/dL  | 65 (27.7)          | 79 (34.3)           | 91 (39.9)           | 235 (33.9)         | 153 (23.3)                   | 388 (28.8)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL                                    | 80 (34.0)          | 84 (36.5)           | 73 (32.0)           | 237 (34.2)         | 150 (22.9)                   | 387 (28.7)        |                                |
|           | >125 mg/dL  | 90 (38.3)          | 67 (29.1)           | 64 (28.1)           | 221 (31.9)         | 353 (53.8)                   | 574 (42.6)        |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using chi-square test for categorical data and using ANOVA for continuous data  
 The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_sevhypo\_vis.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_sevhypo\_vis.rtf

Summary of fasting serum glucose by timepoint and by incidence of severe hypoglycemic event  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (ITT population: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 11  
 16:21 17JAN2024  
 PDPM

| Timepoint | Category/ Statistic   | TZP 5mg<br>(N=243) | TZP 10mg<br>(N=238) | TZP 15mg<br>(N=236) | TZP all<br>(N=717) | Insulin<br>Lispro<br>(N=708) | Total<br>(N=1425) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|---|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| Week 16   | Categorical summary of fasting serum glucose                |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx                                | 235                | 231                 | 229                 | 695                | 659                          | 1354              |                                |
|           | <100 mg/dL  | 69 (29.4)          | 84 (36.4)           | 83 (36.2)           | 236 (34.0)         | 152 (23.1)                   | 388 (28.7)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL                                    | 89 (37.9)          | 79 (34.2)           | 79 (34.5)           | 247 (35.5)         | 154 (23.4)                   | 401 (29.6)        |                                |
|           | >125 mg/dL  | 77 (32.8)          | 68 (29.4)           | 67 (29.3)           | 212 (30.5)         | 353 (53.6)                   | 565 (41.7)        |                                |
|           | Patients experiencing severe hypoglycemic event 16<Week<=20 |                    |                     |                     |                    |                              |                   | 0.3865                         |
|           | Number of study patients, Nx                                | 0                  | 1                   | 0                   | 1                  | 2                            | 3                 |                                |
|           | <100 mg/dL  | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 0                            | 0                 |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL                                    | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 1 (50.0)                     | 1 (33.3)          |                                |
|           | >125 mg/dL  | 0                  | 1 ( 100)            | 0                   | 1 ( 100)           | 1 (50.0)                     | 2 (66.7)          |                                |
|           | Patients without severe hypoglycemic event from 16<Week<=20 |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx                                | 235                | 230                 | 229                 | 694                | 657                          | 1351              |                                |
|           | <100 mg/dL  | 69 (29.4)          | 84 (36.5)           | 83 (36.2)           | 236 (34.0)         | 152 (23.1)                   | 388 (28.7)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL                                    | 89 (37.9)          | 79 (34.3)           | 79 (34.5)           | 247 (35.6)         | 153 (23.3)                   | 400 (29.6)        |                                |
|           | >125 mg/dL  | 77 (32.8)          | 67 (29.1)           | 67 (29.3)           | 211 (30.4)         | 352 (53.6)                   | 563 (41.7)        |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using chi-square test for categorical data and using ANOVA for continuous data  
 The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_gluc\_sevhypo\_vis.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_sevhypo\_vis.rtf

Summary of fasting serum glucose by timepoint and by incidence of severe hypoglycemic event  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (ITT population: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 7 of 11  
 16:21 17JAN2024  
 PDPM

| Timepoint | Category/ Statistic   | TZP 5mg<br>(N=243) | TZP 10mg<br>(N=238) | TZP 15mg<br>(N=236) | TZP all<br>(N=717) | Insulin<br>Lispro<br>(N=708) | Total<br>(N=1425) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|---|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| Week 20   | Categorical summary of fasting serum glucose                |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx                                | 237                | 229                 | 231                 | 697                | 651                          | 1348              |                                |
|           | <100 mg/dL  | 72 (30.4)          | 88 (38.4)           | 97 (42.0)           | 257 (36.9)         | 131 (20.1)                   | 388 (28.8)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL                                    | 79 (33.3)          | 82 (35.8)           | 79 (34.2)           | 240 (34.4)         | 166 (25.5)                   | 406 (30.1)        |                                |
|           | >125 mg/dL  | 86 (36.3)          | 59 (25.8)           | 55 (23.8)           | 200 (28.7)         | 354 (54.4)                   | 554 (41.1)        |                                |
|           | Patients experiencing severe hypoglycemic event 20<Week<=24 |                    |                     |                     |                    |                              |                   | 0.1353                         |
|           | Number of study patients, Nx                                | 0                  | 1                   | 0                   | 1                  | 3                            | 4                 |                                |
|           | <100 mg/dL  | 0                  | 1 ( 100)            | 0                   | 1 ( 100)           | 0                            | 1 (25.0)          |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL                                    | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 2 (66.7)                     | 2 (50.0)          |                                |
|           | >125 mg/dL  | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 1 (33.3)                     | 1 (25.0)          |                                |
|           | Patients without severe hypoglycemic event 20<Week<=24      |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx                                | 237                | 228                 | 231                 | 696                | 648                          | 1344              |                                |
|           | <100 mg/dL  | 72 (30.4)          | 87 (38.2)           | 97 (42.0)           | 256 (36.8)         | 131 (20.2)                   | 387 (28.8)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL                                    | 79 (33.3)          | 82 (36.0)           | 79 (34.2)           | 240 (34.5)         | 164 (25.3)                   | 404 (30.1)        |                                |
|           | >125 mg/dL  | 86 (36.3)          | 59 (25.9)           | 55 (23.8)           | 200 (28.7)         | 353 (54.5)                   | 553 (41.1)        |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using chi-square test for categorical data and using ANOVA for continuous data  
 The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_sevhypo\_vis.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_sevhypo\_vis.rtf



Summary of fasting serum glucose by timepoint and by incidence of severe hypoglycemic event  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (ITT population: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 8 of 11  
 16:21 17JAN2024  
 PDPM

| Timepoint | Category/ Statistic   | TZP 5mg<br>(N=243) | TZP 10mg<br>(N=238) | TZP 15mg<br>(N=236) | TZP all<br>(N=717) | Insulin<br>Lispro<br>(N=708) | Total<br>(N=1425) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|---|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| Week 24   | Categorical summary of fasting serum glucose                |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx                                | 232                | 231                 | 227                 | 690                | 649                          | 1339              |                                |
|           | <100 mg/dL  | 85 (36.6)          | 88 (38.1)           | 98 (43.2)           | 271 (39.3)         | 130 (20.0)                   | 401 (29.9)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL                                    | 72 (31.0)          | 82 (35.5)           | 77 (33.9)           | 231 (33.5)         | 160 (24.7)                   | 391 (29.2)        |                                |
|           | >125 mg/dL  | 75 (32.3)          | 61 (26.4)           | 52 (22.9)           | 188 (27.2)         | 359 (55.3)                   | 547 (40.9)        |                                |
|           | Patients experiencing severe hypoglycemic event 24<Week<=40 |                    |                     |                     |                    |                              |                   | 0.8007                         |
|           | Number of study patients, Nx                                | 0                  | 2                   | 0                   | 2                  | 6                            | 8                 |                                |
|           | <100 mg/dL  | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 1 (16.7)                     | 1 (12.5)          |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL                                    | 0                  | 1 (50.0)            | 0                   | 1 (50.0)           | 2 (33.3)                     | 3 (37.5)          |                                |
|           | >125 mg/dL  | 0                  | 1 (50.0)            | 0                   | 1 (50.0)           | 3 (50.0)                     | 4 (50.0)          |                                |
|           | Patients without severe hypoglycemic event from 24<Week<=40 |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx                                | 232                | 229                 | 227                 | 688                | 643                          | 1331              |                                |
|           | <100 mg/dL  | 85 (36.6)          | 88 (38.4)           | 98 (43.2)           | 271 (39.4)         | 129 (20.1)                   | 400 (30.1)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL                                    | 72 (31.0)          | 81 (35.4)           | 77 (33.9)           | 230 (33.4)         | 158 (24.6)                   | 388 (29.2)        |                                |
|           | >125 mg/dL  | 75 (32.3)          | 60 (26.2)           | 52 (22.9)           | 187 (27.2)         | 356 (55.4)                   | 543 (40.8)        |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using chi-square test for categorical data and using ANOVA for continuous data  
 The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_gluc\_sevhypo\_vis.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_sevhypo\_vis.rtf

Summary of fasting serum glucose by timepoint and by incidence of severe hypoglycemic event  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (ITT population: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 9 of 11  
 16:21 17JAN2024  
 PDPM

| Timepoint | Category/ Statistic   | TZP 5mg<br>(N=243) | TZP 10mg<br>(N=238) | TZP 15mg<br>(N=236) | TZP all<br>(N=717) | Insulin<br>Lispro<br>(N=708) | Total<br>(N=1425) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|---|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| Week 40   | Categorical summary of fasting serum glucose                |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx                                | 228                | 229                 | 224                 | 681                | 638                          | 1319              |                                |
|           | <100 mg/dL  | 76 (33.3)          | 93 (40.6)           | 101 (45.1)          | 270 (39.6)         | 116 (18.2)                   | 386 (29.3)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL                                    | 75 (32.9)          | 79 (34.5)           | 79 (35.3)           | 233 (34.2)         | 142 (22.3)                   | 375 (28.4)        |                                |
|           | >125 mg/dL  | 77 (33.8)          | 57 (24.9)           | 44 (19.6)           | 178 (26.1)         | 380 (59.6)                   | 558 (42.3)        |                                |
|           | Patients experiencing severe hypoglycemic event 40<Week<=52 |                    |                     |                     |                    |                              |                   | -                              |
|           | Number of study patients, Nx                                | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 0                            | 0                 |                                |
|           | <100 mg/dL  | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 0                            | 0                 |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL                                    | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 0                            | 0                 |                                |
|           | >125 mg/dL  | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 0                            | 0                 |                                |
|           | Patients without severe hypoglycemic event 40<Week<=52      |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx                                | 228                | 229                 | 224                 | 681                | 638                          | 1319              |                                |
|           | <100 mg/dL  | 76 (33.3)          | 93 (40.6)           | 101 (45.1)          | 270 (39.6)         | 116 (18.2)                   | 386 (29.3)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL                                    | 75 (32.9)          | 79 (34.5)           | 79 (35.3)           | 233 (34.2)         | 142 (22.3)                   | 375 (28.4)        |                                |
|           | >125 mg/dL  | 77 (33.8)          | 57 (24.9)           | 44 (19.6)           | 178 (26.1)         | 380 (59.6)                   | 558 (42.3)        |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using chi-square test for categorical data and using ANOVA for continuous data  
 The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_sevhypo\_vis.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_sevhypo\_vis.rtf

Summary of fasting serum glucose by timepoint and by incidence of severe hypoglycemic event  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (ITT population: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 10 of 11  
 16:21 17JAN2024  
 PDPM

| Timepoint | Category/ Statistic   | TZP 5mg<br>(N=243) | TZP 10mg<br>(N=238) | TZP 15mg<br>(N=236) | TZP all<br>(N=717) | Insulin<br>Lispro<br>(N=708) | Total<br>(N=1425) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|---|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| Week 52   | Categorical summary of fasting serum glucose                          |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx  | 229                | 227                 | 223                 | 679                | 620                          | 1299              |                                |
|           | <100 mg/dL  | 74 (32.3)          | 82 (36.1)           | 77 (34.5)           | 233 (34.3)         | 122 (19.7)                   | 355 (27.3)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL  | 74 (32.3)          | 85 (37.4)           | 85 (38.1)           | 244 (35.9)         | 130 (21.0)                   | 374 (28.8)        |                                |
|           | >125 mg/dL  | 81 (35.4)          | 60 (26.4)           | 61 (27.4)           | 202 (29.7)         | 368 (59.4)                   | 570 (43.9)        |                                |
|           | Patients experiencing severe hypoglycemic event<br>52<Week<=Safety F) |                    |                     |                     |                    |                              |                   | -                              |
|           | Number of study patients, Nx  | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 0                            | 0                 |                                |
|           | <100 mg/dL  | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 0                            | 0                 |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL  | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 0                            | 0                 |                                |
|           | >125 mg/dL  | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 0                            | 0                 |                                |
|           | Patients without severe hypoglycemic event<br>52<Week<=Safety FU      |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx  | 229                | 227                 | 223                 | 679                | 620                          | 1299              |                                |
|           | <100 mg/dL  | 74 (32.3)          | 82 (36.1)           | 77 (34.5)           | 233 (34.3)         | 122 (19.7)                   | 355 (27.3)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL  | 74 (32.3)          | 85 (37.4)           | 85 (38.1)           | 244 (35.9)         | 130 (21.0)                   | 374 (28.8)        |                                |
|           | >125 mg/dL  | 81 (35.4)          | 60 (26.4)           | 61 (27.4)           | 202 (29.7)         | 368 (59.4)                   | 570 (43.9)        |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using chi-square test for categorical data and using ANOVA for continuous data  
 The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_sevhypo\_vis.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_sevhypo\_vis.rtf

Summary of fasting serum glucose by timepoint and by incidence of severe hypoglycemic event  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (ITT population: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 11 of 11  
 16:21 17JAN2024  
 PDPM

| Timepoint | Category/ Statistic                                    | TZP 5mg<br>(N=243) | TZP 10mg<br>(N=238) | TZP 15mg<br>(N=236) | TZP all<br>(N=717) | Insulin<br>Lispro<br>(N=708) | Total<br>(N=1425) | p-value<br>(Overall)<br>* |
|-----------|--|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|---------------------------|
|           | Safety FU Categorical summary of fasting serum glucose |                    |                     |                     |                    |                              |                   | 0.4633                    |
|           | Number of study patients, Nx                           | 225                | 225                 | 223                 | 673                | 616                          | 1289              |                           |
|           | <100 mg/dL   | 40 (17.8)          | 39 (17.3)           | 43 (19.3)           | 122 (18.1)         | 108 (17.5)                   | 230 (17.8)        |                           |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL                               | 56 (24.9)          | 45 (20.0)           | 56 (25.1)           | 157 (23.3)         | 128 (20.8)                   | 285 (22.1)        |                           |
|           | >125 mg/dL   | 129 (57.3)         | 141 (62.7)          | 124 (55.6)          | 394 (58.5)         | 380 (61.7)                   | 774 (60.0)        |                           |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator  
 \*b - p value for overall treatment effect was computed using chi-square test for categorical data and using ANOVA for continuous data  
 The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.  
 The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_gluc\_sevhypo\_vis.sas  
 Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data  
 Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_sevhypo\_vis.rtf

### Tabelle-1b: SURPASS-6: Summary of fasting serum glucose by timepoint and by incidence of Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia with Blood Glucose < 54 mg/dL

Summary of fasting serum glucose by timepoint and by incidence of  
 Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia with Blood Glucose < 54 mg/dL  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (ITT population: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 12  
 16:46 06MAR2024  
 PDPM

| Timepoint | Category/ Statistic | TZP 5mg<br>(N=243) | TZP 10mg<br>(N=238) | TZP 15mg<br>(N=236) | TZP all<br>(N=717) | Insulin<br>Lispro<br>(N=708) | Total<br>(N=1425) | p-value<br>(Overall)<br>* |
|-----------|---------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|---------------------------|
|           |                     |                    |                     |                     |                    |                              |                   | b                         |

| Baseline Categorical summary of fasting serum glucose                               |            |            |            |            |            |            | 0.2308 |
|---|------------|------------|------------|------------|------------|------------|--------|
| Number of study patients, Nx*a  | 242        | 236        | 235        | 713        | 704        | 1417       |        |
| <100 mg/dL  | 33 (13.6)  | 36 (15.3)  | 30 (12.8)  | 99 (13.9)  | 93 (13.2)  | 192 (13.5) |        |
| >=100mg/dL to <=125md/dL  | 32 (13.2)  | 42 (17.8)  | 40 (17.0)  | 114 (16.0) | 137 (19.5) | 251 (17.7) |        |
| >125 mg/dL  | 177 (73.1) | 158 (66.9) | 165 (70.2) | 500 (70.1) | 474 (67.3) | 974 (68.7) |        |
| Patients experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 0<=Week<=2     |            |            |            |            |            |            | 0.3084 |
| Number of study patients, Nx*a  | 3          | 6          | 1          | 10         | 22         | 32         |        |
| <100 mg/dL  | 0          | 0          | 0          | 0          | 3 (13.6)   | 3 ( 9.4)   |        |
| >=100mg/dL to <=125md/dL  | 1 (33.3)   | 2 (33.3)   | 0          | 3 (30.0)   | 3 (13.6)   | 6 (18.8)   |        |
| >125 mg/dL  | 2 (66.7)   | 4 (66.7)   | 1 ( 100)   | 7 (70.0)   | 16 (72.7)  | 23 (71.9)  |        |
| Patients not experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 0<=Week<=2 |            |            |            |            |            |            | 0.1688 |
| Number of study patients, Nx*a  | 239        | 230        | 234        | 703        | 682        | 1385       |        |
| <100 mg/dL  | 33 (13.8)  | 36 (15.7)  | 30 (12.8)  | 99 (14.1)  | 90 (13.2)  | 189 (13.6) |        |
| >=100mg/dL to <=125md/dL  | 31 (13.0)  | 40 (17.4)  | 40 (17.1)  | 111 (15.8) | 134 (19.6) | 245 (17.7) |        |
| >125 mg/dL  | 175 (73.2) | 154 (67.0) | 164 (70.1) | 493 (70.1) | 458 (67.2) | 951 (68.7) |        |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using chi-square test for categorical data and using ANOVA for continuous data

Note 1: The baseline measurement was taken at randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Note 2: Hypoglycemic events were not counted during the corresponding time intervals for these patients who missed fasting serum glucose at each time point.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_hypo\_nsd54\_vis.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_hypo\_nsd54\_vis.rtf

Summary of fasting serum glucose by timepoint and by incidence of  
 Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia with Blood Glucose < 54 mg/dL  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (ITT population: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 12  
 16:46 06MAR2024  
 PDPM

| Timepoint | Category/ Statistic  | TZP 5mg<br>(N=243) | TZP 10mg<br>(N=238) | TZP 15mg<br>(N=236) | TZP all<br>(N=717) | Insulin<br>Lispro<br>(N=708) | Total<br>(N=1425) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|--|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| Week 2    | Categorical summary of fasting serum glucose                                       |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 229                | 229                 | 224                 | 682                | 665                          | 1347              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 53 (23.1)          | 53 (23.1)           | 36 (16.1)           | 142 (20.8)         | 94 (14.1)                    | 236 (17.5)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 47 (20.5)          | 61 (26.6)           | 70 (31.3)           | 178 (26.1)         | 132 (19.8)                   | 310 (23.0)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 129 (56.3)         | 115 (50.2)          | 118 (52.7)          | 362 (53.1)         | 439 (66.0)                   | 801 (59.5)        |                                |
|           | Patients experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 2<Week<=4     |                    |                     |                     |                    |                              |                   | 0.1349                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 3                  | 5                   | 0                   | 8                  | 31                           | 39                |                                |
|           | <100 mg/dL   | 1 (33.3)           | 2 (40.0)            | 0                   | 3 (37.5)           | 4 (12.9)                     | 7 (17.9)          |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 1 (33.3)           | 2 (40.0)            | 0                   | 3 (37.5)           | 8 (25.8)                     | 11 (28.2)         |                                |
|           | >125 mg/dL   | 1 (33.3)           | 1 (20.0)            | 0                   | 2 (25.0)           | 19 (61.3)                    | 21 (53.8)         |                                |
|           | Patients not experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 2<Week<=4 |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 226                | 224                 | 224                 | 674                | 634                          | 1308              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 52 (23.0)          | 51 (22.8)           | 36 (16.1)           | 139 (20.6)         | 90 (14.2)                    | 229 (17.5)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 46 (20.4)          | 59 (26.3)           | 70 (31.3)           | 175 (26.0)         | 124 (19.6)                   | 299 (22.9)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 128 (56.6)         | 114 (50.9)          | 118 (52.7)          | 360 (53.4)         | 420 (66.2)                   | 780 (59.6)        |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using chi-square test for categorical data and using ANOVA for continuous data

Note 1: The baseline measurement was taken at randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Note 2: Hypoglycemic events were not counted during the corresponding time intervals for these patients who missed fasting serum glucose at each time point.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_hypo\_nsd54\_vis.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_hypo\_nsd54\_vis.rtf

Summary of fasting serum glucose by timepoint and by incidence of  
 Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia with Blood Glucose < 54 mg/dL  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (ITT population: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 12  
 16:46 06MAR2024  
 PDPM

| Timepoint | Category/ Statistic  | TZP 5mg<br>(N=243) | TZP 10mg<br>(N=238) | TZP 15mg<br>(N=236) | TZP all<br>(N=717) | Insulin<br>Lispro<br>(N=708) | Total<br>(N=1425) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|--|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| Week 4    | Categorical summary of fasting serum glucose                                       |                    |                     |                     |                    |                              |                   | 0.0157                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 235                | 236                 | 229                 | 700                | 671                          | 1371              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 40 (17.0)          | 56 (23.7)           | 52 (22.7)           | 148 (21.1)         | 120 (17.9)                   | 268 (19.5)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 64 (27.2)          | 59 (25.0)           | 53 (23.1)           | 176 (25.1)         | 139 (20.7)                   | 315 (23.0)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 131 (55.7)         | 121 (51.3)          | 124 (54.1)          | 376 (53.7)         | 412 (61.4)                   | 788 (57.5)        |                                |
|           | Patients experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 4<Week<=8     |                    |                     |                     |                    |                              |                   | 0.7802                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 10                 | 4                   | 1                   | 15                 | 108                          | 123               |                                |
|           | <100 mg/dL   | 2 (20.0)           | 2 (50.0)            | 0                   | 4 (26.7)           | 28 (25.9)                    | 32 (26.0)         |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 3 (30.0)           | 1 (25.0)            | 0                   | 4 (26.7)           | 21 (19.4)                    | 25 (20.3)         |                                |
|           | >125 mg/dL   | 5 (50.0)           | 1 (25.0)            | 1 ( 100)            | 7 (46.7)           | 59 (54.6)                    | 66 (53.7)         |                                |
|           | Patients not experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 4<Week<=8 |                    |                     |                     |                    |                              |                   | 0.0066                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 225                | 232                 | 228                 | 685                | 563                          | 1248              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 38 (16.9)          | 54 (23.3)           | 52 (22.8)           | 144 (21.0)         | 92 (16.3)                    | 236 (18.9)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 61 (27.1)          | 58 (25.0)           | 53 (23.2)           | 172 (25.1)         | 118 (21.0)                   | 290 (23.2)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 126 (56.0)         | 120 (51.7)          | 123 (53.9)          | 369 (53.9)         | 353 (62.7)                   | 722 (57.9)        |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using chi-square test for categorical data and using ANOVA for continuous data

Note 1: The baseline measurement was taken at randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Note 2: Hypoglycemic events were not counted during the corresponding time intervals for these patients who missed fasting serum glucose at each time point.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_hypo\_nsd54\_vis.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_hypo\_nsd54\_vis.rtf

Summary of fasting serum glucose by timepoint and by incidence of  
 Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia with Blood Glucose < 54 mg/dL  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (ITT population: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 12  
 16:46 06MAR2024  
 PDPM

| Timepoint | Category/ Statistic   | TZP 5mg<br>(N=243) | TZP 10mg<br>(N=238) | TZP 15mg<br>(N=236) | TZP all<br>(N=717) | Insulin<br>Lispro<br>(N=708) | Total<br>(N=1425) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|---|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| Week 8    | Categorical summary of fasting serum glucose  |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx*a  | 234                | 233                 | 231                 | 698                | 678                          | 1376              |                                |
|           | <100 mg/dL  | 74 (31.6)          | 71 (30.5)           | 81 (35.1)           | 226 (32.4)         | 153 (22.6)                   | 379 (27.5)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL  | 78 (33.3)          | 61 (26.2)           | 66 (28.6)           | 205 (29.4)         | 164 (24.2)                   | 369 (26.8)        |                                |
|           | >125 mg/dL  | 82 (35.0)          | 101 (43.3)          | 84 (36.4)           | 267 (38.3)         | 361 (53.2)                   | 628 (45.6)        |                                |
|           | Patients experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 8<Week<=12     |                    |                     |                     |                    |                              |                   | 0.9139                         |
|           | Number of study patients, Nx*a  | 6                  | 3                   | 2                   | 11                 | 90                           | 101               |                                |
|           | <100 mg/dL  | 2 (33.3)           | 0                   | 1 (50.0)            | 3 (27.3)           | 28 (31.1)                    | 31 (30.7)         |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL  | 1 (16.7)           | 1 (33.3)            | 0                   | 2 (18.2)           | 19 (21.1)                    | 21 (20.8)         |                                |
|           | >125 mg/dL  | 3 (50.0)           | 2 (66.7)            | 1 (50.0)            | 6 (54.5)           | 43 (47.8)                    | 49 (48.5)         |                                |
|           | Patients not experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 8<Week<=12 |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx*a  | 228                | 230                 | 229                 | 687                | 588                          | 1275              |                                |
|           | <100 mg/dL  | 72 (31.6)          | 71 (30.9)           | 80 (34.9)           | 223 (32.5)         | 125 (21.3)                   | 348 (27.3)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL  | 77 (33.8)          | 60 (26.1)           | 66 (28.8)           | 203 (29.5)         | 145 (24.7)                   | 348 (27.3)        |                                |
|           | >125 mg/dL  | 79 (34.6)          | 99 (43.0)           | 83 (36.2)           | 261 (38.0)         | 318 (54.1)                   | 579 (45.4)        |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using chi-square test for categorical data and using ANOVA for continuous data

Note 1: The baseline measurement was taken at randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Note 2: Hypoglycemic events were not counted during the corresponding time intervals for these patients who missed fasting serum glucose at each time point.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_hypo\_nsd54\_vis.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_hypo\_nsd54\_vis.rtf



Summary of fasting serum glucose by timepoint and by incidence of  
 Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia with Blood Glucose < 54 mg/dL  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (ITT population: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 12  
 16:46 06MAR2024  
 PDPM

| Timepoint | Category/ Statistic  | TZP 5mg<br>(N=243) | TZP 10mg<br>(N=238) | TZP 15mg<br>(N=236) | TZP all<br>(N=717) | Insulin<br>Lispro<br>(N=708) | Total<br>(N=1425) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|--|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| Week 12   | Categorical summary of fasting serum glucose   |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 235                | 230                 | 228                 | 693                | 661                          | 1354              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 65 (27.7)          | 79 (34.3)           | 91 (39.9)           | 235 (33.9)         | 154 (23.3)                   | 389 (28.7)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 80 (34.0)          | 84 (36.5)           | 73 (32.0)           | 237 (34.2)         | 150 (22.7)                   | 387 (28.6)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 90 (38.3)          | 67 (29.1)           | 64 (28.1)           | 221 (31.9)         | 357 (54.0)                   | 578 (42.7)        |                                |
|           | Patients experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 12<Week<=16     |                    |                     |                     |                    |                              |                   | 0.5186                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 4                  | 4                   | 3                   | 11                 | 117                          | 128               |                                |
|           | <100 mg/dL   | 1 (25.0)           | 2 (50.0)            | 1 (33.3)            | 4 (36.4)           | 36 (30.8)                    | 40 (31.3)         |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 1 (25.0)           | 2 (50.0)            | 1 (33.3)            | 4 (36.4)           | 29 (24.8)                    | 33 (25.8)         |                                |
|           | >125 mg/dL   | 2 (50.0)           | 0                   | 1 (33.3)            | 3 (27.3)           | 52 (44.4)                    | 55 (43.0)         |                                |
|           | Patients not experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 12<Week<=16 |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 231                | 226                 | 225                 | 682                | 544                          | 1226              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 64 (27.7)          | 77 (34.1)           | 90 (40.0)           | 231 (33.9)         | 118 (21.7)                   | 349 (28.5)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 79 (34.2)          | 82 (36.3)           | 72 (32.0)           | 233 (34.2)         | 121 (22.2)                   | 354 (28.9)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 88 (38.1)          | 67 (29.6)           | 63 (28.0)           | 218 (32.0)         | 305 (56.1)                   | 523 (42.7)        |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using chi-square test for categorical data and using ANOVA for continuous data

Note 1: The baseline measurement was taken at randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Note 2: Hypoglycemic events were not counted during the corresponding time intervals for these patients who missed fasting serum glucose at each time point.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_hypo\_nsd54\_vis.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_hypo\_nsd54\_vis.rtf

Summary of fasting serum glucose by timepoint and by incidence of  
 Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia with Blood Glucose < 54 mg/dL  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (ITT population: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 12  
 16:46 06MAR2024  
 PDPM

| Timepoint | Category/ Statistic  | TZP 5mg<br>(N=243) | TZP 10mg<br>(N=238) | TZP 15mg<br>(N=236) | TZP all<br>(N=717) | Insulin<br>Lispro<br>(N=708) | Total<br>(N=1425) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|--|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| Week 16   | Categorical summary of fasting serum glucose   |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 235                | 231                 | 229                 | 695                | 659                          | 1354              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 69 (29.4)          | 84 (36.4)           | 83 (36.2)           | 236 (34.0)         | 152 (23.1)                   | 388 (28.7)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 89 (37.9)          | 79 (34.2)           | 79 (34.5)           | 247 (35.5)         | 154 (23.4)                   | 401 (29.6)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 77 (32.8)          | 68 (29.4)           | 67 (29.3)           | 212 (30.5)         | 353 (53.6)                   | 565 (41.7)        |                                |
|           | Patients experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 16<Week<=20     |                    |                     |                     |                    |                              |                   | 0.3451                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 3                  | 2                   | 1                   | 6                  | 94                           | 100               |                                |
|           | <100 mg/dL   | 1 (33.3)           | 0                   | 0                   | 1 (16.7)           | 24 (25.5)                    | 25 (25.0)         |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 2 (66.7)           | 0                   | 1 ( 100)            | 3 (50.0)           | 22 (23.4)                    | 25 (25.0)         |                                |
|           | >125 mg/dL   | 0                  | 2 ( 100)            | 0                   | 2 (33.3)           | 48 (51.1)                    | 50 (50.0)         |                                |
|           | Patients not experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 16<Week<=20 |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 232                | 229                 | 228                 | 689                | 565                          | 1254              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 68 (29.3)          | 84 (36.7)           | 83 (36.4)           | 235 (34.1)         | 128 (22.7)                   | 363 (28.9)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 87 (37.5)          | 79 (34.5)           | 78 (34.2)           | 244 (35.4)         | 132 (23.4)                   | 376 (30.0)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 77 (33.2)          | 66 (28.8)           | 67 (29.4)           | 210 (30.5)         | 305 (54.0)                   | 515 (41.1)        |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using chi-square test for categorical data and using ANOVA for continuous data

Note 1: The baseline measurement was taken at randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Note 2: Hypoglycemic events were not counted during the corresponding time intervals for these patients who missed fasting serum glucose at each time point.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_hypo\_nsd54\_vis.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_hypo\_nsd54\_vis.rtf

Summary of fasting serum glucose by timepoint and by incidence of  
 Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia with Blood Glucose < 54 mg/dL  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (ITT population: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 7 of 12  
 16:46 06MAR2024  
 PDPM

| Timepoint | Category/ Statistic  | TZP 5mg<br>(N=243) | TZP 10mg<br>(N=238) | TZP 15mg<br>(N=236) | TZP all<br>(N=717) | Insulin<br>Lispro<br>(N=708) | Total<br>(N=1425) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|--|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| Week 20   | Categorical summary of fasting serum glucose   |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 237                | 229                 | 231                 | 697                | 651                          | 1348              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 72 (30.4)          | 88 (38.4)           | 97 (42.0)           | 257 (36.9)         | 131 (20.1)                   | 388 (28.8)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 79 (33.3)          | 82 (35.8)           | 79 (34.2)           | 240 (34.4)         | 166 (25.5)                   | 406 (30.1)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 86 (36.3)          | 59 (25.8)           | 55 (23.8)           | 200 (28.7)         | 354 (54.4)                   | 554 (41.1)        |                                |
|           | Patients experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 20<Week<=24     |                    |                     |                     |                    |                              |                   | 0.0949                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 4                  | 1                   | 5                   | 10                 | 106                          | 116               |                                |
|           | <100 mg/dL   | 2 (50.0)           | 1 ( 100)            | 3 (60.0)            | 6 (60.0)           | 29 (27.4)                    | 35 (30.2)         |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 1 (25.0)           | 0                   | 1 (20.0)            | 2 (20.0)           | 31 (29.2)                    | 33 (28.4)         |                                |
|           | >125 mg/dL   | 1 (25.0)           | 0                   | 1 (20.0)            | 2 (20.0)           | 46 (43.4)                    | 48 (41.4)         |                                |
|           | Patients not experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 20<Week<=24 |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 233                | 228                 | 226                 | 687                | 545                          | 1232              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 70 (30.0)          | 87 (38.2)           | 94 (41.6)           | 251 (36.5)         | 102 (18.7)                   | 353 (28.7)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 78 (33.5)          | 82 (36.0)           | 78 (34.5)           | 238 (34.6)         | 135 (24.8)                   | 373 (30.3)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 85 (36.5)          | 59 (25.9)           | 54 (23.9)           | 198 (28.8)         | 308 (56.5)                   | 506 (41.1)        |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using chi-square test for categorical data and using ANOVA for continuous data

Note 1: The baseline measurement was taken at randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Note 2: Hypoglycemic events were not counted during the corresponding time intervals for these patients who missed fasting serum glucose at each time point.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_hypo\_nsd54\_vis.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_hypo\_nsd54\_vis.rtf

Summary of fasting serum glucose by timepoint and by incidence of  
 Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia with Blood Glucose < 54 mg/dL  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (ITT population: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 8 of 12  
 16:46 06MAR2024  
 PDPM

| Timepoint | Category/ Statistic  | TZP 5mg<br>(N=243) | TZP 10mg<br>(N=238) | TZP 15mg<br>(N=236) | TZP all<br>(N=717) | Insulin<br>Lispro<br>(N=708) | Total<br>(N=1425) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|--|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| Week 24   | Categorical summary of fasting serum glucose   |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 232                | 231                 | 227                 | 690                | 649                          | 1339              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 85 (36.6)          | 88 (38.1)           | 98 (43.2)           | 271 (39.3)         | 130 (20.0)                   | 401 (29.9)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 72 (31.0)          | 82 (35.5)           | 77 (33.9)           | 231 (33.5)         | 160 (24.7)                   | 391 (29.2)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 75 (32.3)          | 61 (26.4)           | 52 (22.9)           | 188 (27.2)         | 359 (55.3)                   | 547 (40.9)        |                                |
|           | Patients experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 24<Week<=40     |                    |                     |                     |                    |                              |                   | 0.3299                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 6                  | 5                   | 6                   | 17                 | 146                          | 163               |                                |
|           | <100 mg/dL   | 3 (50.0)           | 2 (40.0)            | 1 (16.7)            | 6 (35.3)           | 31 (21.2)                    | 37 (22.7)         |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 0                  | 2 (40.0)            | 3 (50.0)            | 5 (29.4)           | 39 (26.7)                    | 44 (27.0)         |                                |
|           | >125 mg/dL   | 3 (50.0)           | 1 (20.0)            | 2 (33.3)            | 6 (35.3)           | 76 (52.1)                    | 82 (50.3)         |                                |
|           | Patients not experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 24<Week<=40 |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 226                | 226                 | 221                 | 673                | 503                          | 1176              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 82 (36.3)          | 86 (38.1)           | 97 (43.9)           | 265 (39.4)         | 99 (19.7)                    | 364 (31.0)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 72 (31.9)          | 80 (35.4)           | 74 (33.5)           | 226 (33.6)         | 121 (24.1)                   | 347 (29.5)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 72 (31.9)          | 60 (26.5)           | 50 (22.6)           | 182 (27.0)         | 283 (56.3)                   | 465 (39.5)        |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using chi-square test for categorical data and using ANOVA for continuous data

Note 1: The baseline measurement was taken at randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Note 2: Hypoglycemic events were not counted during the corresponding time intervals for these patients who missed fasting serum glucose at each time point.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_hypo\_nsd54\_vis.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_hypo\_nsd54\_vis.rtf

Summary of fasting serum glucose by timepoint and by incidence of  
 Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia with Blood Glucose < 54 mg/dL  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (ITT population: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 9 of 12  
 16:46 06MAR2024  
 PDPM

| Timepoint | Category/ Statistic  | TZP 5mg<br>(N=243) | TZP 10mg<br>(N=238) | TZP 15mg<br>(N=236) | TZP all<br>(N=717) | Insulin<br>Lispro<br>(N=708) | Total<br>(N=1425) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|--|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| Week 40   | Categorical summary of fasting serum glucose   |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 228                | 229                 | 224                 | 681                | 638                          | 1319              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 76 (33.3)          | 93 (40.6)           | 101 (45.1)          | 270 (39.6)         | 116 (18.2)                   | 386 (29.3)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 75 (32.9)          | 79 (34.5)           | 79 (35.3)           | 233 (34.2)         | 142 (22.3)                   | 375 (28.4)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 77 (33.8)          | 57 (24.9)           | 44 (19.6)           | 178 (26.1)         | 380 (59.6)                   | 558 (42.3)        |                                |
|           | Patients experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 40<Week<=52     |                    |                     |                     |                    |                              |                   | 0.1623                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 3                  | 1                   | 0                   | 4                  | 11                           | 15                |                                |
|           | <100 mg/dL   | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 5 (45.5)                     | 5 (33.3)          |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 1 ( 9.1)                     | 1 ( 6.7)          |                                |
|           | >125 mg/dL   | 3 ( 100)           | 1 ( 100)            | 0                   | 4 ( 100)           | 5 (45.5)                     | 9 (60.0)          |                                |
|           | Patients not experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 40<Week<=52 |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 225                | 228                 | 224                 | 677                | 627                          | 1304              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 76 (33.8)          | 93 (40.8)           | 101 (45.1)          | 270 (39.9)         | 111 (17.7)                   | 381 (29.2)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 75 (33.3)          | 79 (34.6)           | 79 (35.3)           | 233 (34.4)         | 141 (22.5)                   | 374 (28.7)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 74 (32.9)          | 56 (24.6)           | 44 (19.6)           | 174 (25.7)         | 375 (59.8)                   | 549 (42.1)        |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using chi-square test for categorical data and using ANOVA for continuous data

Note 1: The baseline measurement was taken at randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Note 2: Hypoglycemic events were not counted during the corresponding time intervals for these patients who missed fasting serum glucose at each time point.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_hypo\_nsd54\_vis.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_hypo\_nsd54\_vis.rtf

Summary of fasting serum glucose by timepoint and by incidence of  
 Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia with Blood Glucose < 54 mg/dL  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (ITT population: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 10 of 12  
 16:46 06MAR2024  
 PDPM

| Timepoint | Category/ Statistic   | TZP 5mg<br>(N=243) | TZP 10mg<br>(N=238) | TZP 15mg<br>(N=236) | TZP all<br>(N=717) | Insulin<br>Lispro<br>(N=708) | Total<br>(N=1425) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|---|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| Week 52   | Categorical summary of fasting serum glucose  |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx*a  | 229                | 227                 | 223                 | 679                | 620                          | 1299              |                                |
|           | <100 mg/dL  | 74 (32.3)          | 82 (36.1)           | 77 (34.5)           | 233 (34.3)         | 122 (19.7)                   | 355 (27.3)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL  | 74 (32.3)          | 85 (37.4)           | 85 (38.1)           | 244 (35.9)         | 130 (21.0)                   | 374 (28.8)        |                                |
|           | >125 mg/dL  | 81 (35.4)          | 60 (26.4)           | 61 (27.4)           | 202 (29.7)         | 368 (59.4)                   | 570 (43.9)        |                                |
|           | Patients experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 52<Week<=Safety F)     |                    |                     |                     |                    |                              |                   | -                              |
|           | Number of study patients, Nx*a  | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 1                            | 1                 |                                |
|           | <100 mg/dL  | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 1 ( 100)                     | 1 ( 100)          |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL  | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 0                            | 0                 |                                |
|           | >125 mg/dL  | 0                  | 0                   | 0                   | 0                  | 0                            | 0                 |                                |
|           | Patients not experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 52<Week<=Safety FU |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx*a  | 229                | 227                 | 223                 | 679                | 619                          | 1298              |                                |
|           | <100 mg/dL  | 74 (32.3)          | 82 (36.1)           | 77 (34.5)           | 233 (34.3)         | 121 (19.5)                   | 354 (27.3)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL  | 74 (32.3)          | 85 (37.4)           | 85 (38.1)           | 244 (35.9)         | 130 (21.0)                   | 374 (28.8)        |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using chi-square test for categorical data and using ANOVA for continuous data

Note 1: The baseline measurement was taken at randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Note 2: Hypoglycemic events were not counted during the corresponding time intervals for these patients who missed fasting serum glucose at each time point.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_hypo\_nsd54\_vis.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_hypo\_nsd54\_vis.rtf

Summary of fasting serum glucose by timepoint and by incidence of  
 Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia with Blood Glucose < 54 mg/dL  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (ITT population: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 11 of 12  
 16:46 06MAR2024  
 PDPM

| Timepoint | Category/ Statistic | TZP 5mg<br>(N=243) | TZP 10mg<br>(N=238) | TZP 15mg<br>(N=236) | TZP all<br>(N=717) | Insulin<br>Lispro<br>(N=708) | Total<br>(N=1425) | p-value<br>(Overall) |
|-----------|---------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|----------------------|
|           |                     |                    |                     |                     |                    |                              |                   | *                    |
|           | >125 mg/dL          | 81 (35.4)          | 60 (26.4)           | 61 (27.4)           | 202 (29.7)         | 368 (59.5)                   | 570 (43.9)        |                      |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using chi-square test for categorical data and using ANOVA for continuous data

Note 1: The baseline measurement was taken at randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Note 2: Hypoglycemic events were not counted during the corresponding time intervals for these patients who missed fasting serum glucose at each time point.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_hypo\_nsd54\_vis.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_hypo\_nsd54\_vis.rtf

Summary of fasting serum glucose by timepoint and by incidence of  
 Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia with Blood Glucose < 54 mg/dL  
 All single and combined TZP arms, Insulin Lispro  
 (ITT population: overall only)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 12 of 12  
 16:46 06MAR2024  
 PDPM

| Timepoint | Category/ Statistic                          | TZP 5mg<br>(N=243) | TZP 10mg<br>(N=238) | TZP 15mg<br>(N=236) | TZP all<br>(N=717) | Insulin<br>Lispro<br>(N=708) | Total<br>(N=1425) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|--|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| Safety FU | Categorical summary of fasting serum glucose |                    |                     |                     |                    |                              |                   | 0.4633                         |
|           | Number of study patients, Nx*a               | 225                | 225                 | 223                 | 673                | 616                          | 1289              |                                |
|           | <100 mg/dL                                   | 40 (17.8)          | 39 (17.3)           | 43 (19.3)           | 122 (18.1)         | 108 (17.5)                   | 230 (17.8)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL                     | 56 (24.9)          | 45 (20.0)           | 56 (25.1)           | 157 (23.3)         | 128 (20.8)                   | 285 (22.1)        |                                |
|           | >125 mg/dL                                   | 129 (57.3)         | 141 (62.7)          | 124 (55.6)          | 394 (58.5)         | 380 (61.7)                   | 774 (60.0)        |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using chi-square test for categorical data and using ANOVA for continuous data

Note 1: The baseline measurement was taken at randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Note 2: Hypoglycemic events were not counted during the corresponding time intervals for these patients who missed fasting serum glucose at each time point.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_hypo\_nsd54\_vis.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_hypo\_nsd54\_vis.rtf

## Tabelle-2: HbA1c-Korridore: AWG d1

Summary of HbA1c categories by timepoints  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (ITT population: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 10  
 10:05 25JAN2024  
 PDPM

| TZP 5mg | TZP 10mg | TZP 15mg | TZP all | Insulin<br>Lispro | Total | p-value<br>(Overall)* |
|---------|----------|----------|---------|-------------------|-------|-----------------------|
|---------|----------|----------|---------|-------------------|-------|-----------------------|



| Timepoint | Category/ Statistic | (N=198)    | (N=193)    | (N=193)    | (N=584)    | (N=584)    | (N=1168)   | b      |
|-----------|---------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|--------|
| Baseline  | Absolute value (%)  |            |            |            |            |            |            | 0.7491 |
|           | n                   | 198        | 193        | 193        | 584        | 584        | 1168       |        |
|           | Mean                | 8.90       | 8.76       | 8.80       | 8.82       | 8.84       | 8.83       |        |
|           | Std. Dev.           | 0.976      | 0.968      | 1.010      | 0.985      | 0.954      | 0.969      |        |
|           | Median              | 8.90       | 8.70       | 8.70       | 8.80       | 8.80       | 8.80       |        |
|           | Min                 | 6.4        | 5.7        | 5.3        | 5.3        | 6.2        | 5.3        |        |
|           | Max                 | 12.1       | 11.4       | 11.3       | 12.1       | 11.6       | 12.1       |        |
|           | Categorical summary |            |            |            |            |            |            | 0.2678 |
|           | <6.5%               | 1 ( 0.5)   | 3 ( 1.6)   | 3 ( 1.6)   | 7 ( 1.2)   | 2 ( 0.3)   | 9 ( 0.8)   |        |
|           | >=6.5 to <7.5%      | 6 ( 3.0)   | 10 ( 5.2)  | 8 ( 4.1)   | 24 ( 4.1)  | 32 ( 5.5)  | 56 ( 4.8)  |        |
|           | >=7.5 to <=8.5%     | 68 (34.3)  | 73 (37.8)  | 68 (35.2)  | 209 (35.8) | 206 (35.3) | 415 (35.5) |        |
|           | >8.5%               | 123 (62.1) | 107 (55.4) | 114 (59.1) | 344 (58.9) | 344 (58.9) | 688 (58.9) |        |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and insulin lispro was computed using chi-square test for categorical data and using t-test for continuous data

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_noncvd.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_noncvd.rtf

Summary of HbA1c categories by timepoints  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (ITT population: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 10  
 10:05 25JAN2024  
 PDPM

| Timepoint       | Category/ Statistic      | TZP 5mg<br>(N=198) | TZP 10mg<br>(N=193) | TZP 15mg<br>(N=193) | TZP all<br>(N=584) | Insulin<br>Lispro<br>(N=584) | Total<br>(N=1168) | p-value<br>(Overall)*<br>b |
|-----------------|--------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|----------------------------|
| Week 4          | Absolute value (%)       |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                     |
|                 | n                        | 193                | 189                 | 188                 | 570                | 554                          | 1124              |                            |
|                 | Mean                     | 8.08               | 8.03                | 8.10                | 8.07               | 8.36                         | 8.21              |                            |
|                 | Std. Dev.                | 1.081              | 0.955               | 1.037               | 1.024              | 1.024                        | 1.033             |                            |
|                 | Median                   | 7.90               | 7.90                | 8.10                | 7.90               | 8.30                         | 8.10              |                            |
|                 | Min                      | 6.1                | 5.5                 | 5.4                 | 5.4                | 5.4                          | 5.4               |                            |
|                 | Max                      | 11.2               | 10.9                | 10.9                | 11.2               | 12.5                         | 12.5              |                            |
|                 | Change from baseline (%) |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                     |
|                 | n                        | 193                | 189                 | 188                 | 570                | 554                          | 1124              |                            |
|                 | Mean                     | -0.82              | -0.74               | -0.71               | -0.76              | -0.48                        | -0.62             |                            |
|                 | Std. Dev.                | 0.650              | 0.590               | 0.663               | 0.636              | 0.609                        | 0.638             |                            |
|                 | Median                   | -0.80              | -0.80               | -0.80               | -0.80              | -0.50                        | -0.70             |                            |
|                 | Min                      | -2.9               | -1.8                | -2.5                | -2.9               | -3.4                         | -3.4              |                            |
|                 | Max                      | 1.7                | 1.7                 | 4.0                 | 4.0                | 2.8                          | 4.0               |                            |
|                 | Categorical summary      |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                     |
| <6.5%           | 8 ( 4.1)                 | 4 ( 2.1)           | 7 ( 3.7)            | 19 ( 3.3)           | 9 ( 1.6)           | 28 ( 2.5)                    |                   |                            |
| >=6.5 to <7.5%  | 58 (30.1)                | 50 (26.5)          | 51 (27.1)           | 159 (27.9)          | 90 (16.2)          | 249 (22.2)                   |                   |                            |
| >=7.5 to <=8.5% | 67 (34.7)                | 87 (46.0)          | 76 (40.4)           | 230 (40.4)          | 237 (42.8)         | 467 (41.5)                   |                   |                            |
| >8.5%           | 60 (31.1)                | 48 (25.4)          | 54 (28.7)           | 162 (28.4)          | 218 (39.4)         | 380 (33.8)                   |                   |                            |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and insulin lispro was computed using chi-square test for categorical data and using t-test for continuous data

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_noncvd.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_noncvd.rtf

Summary of HbA1c categories by timepoints  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (ITT population: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 10  
 10:05 25JAN2024  
 PDPM

| Timepoint       | Category/ Statistic      | TZP 5mg<br>(N=198) | TZP 10mg<br>(N=193) | TZP 15mg<br>(N=193) | TZP all<br>(N=584) | Insulin<br>Lispro<br>(N=584) | Total<br>(N=1168) | p-value<br>(Overall)*<br>b |
|-----------------|--------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|----------------------------|
| Week 8          | Absolute value (%)       |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                     |
|                 | n                        | 192                | 189                 | 189                 | 570                | 557                          | 1127              |                            |
|                 | Mean                     | 7.29               | 7.25                | 7.31                | 7.29               | 7.75                         | 7.52              |                            |
|                 | Std. Dev.                | 1.058              | 0.926               | 0.981               | 0.989              | 1.007                        | 1.024             |                            |
|                 | Median                   | 7.10               | 7.10                | 7.20                | 7.10               | 7.60                         | 7.40              |                            |
|                 | Min                      | 5.0                | 4.9                 | 5.1                 | 4.9                | 5.1                          | 4.9               |                            |
|                 | Max                      | 10.6               | 10.1                | 11.0                | 11.0               | 12.6                         | 12.6              |                            |
|                 | Change from baseline (%) |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                     |
|                 | n                        | 192                | 189                 | 189                 | 570                | 557                          | 1127              |                            |
|                 | Mean                     | -1.60              | -1.50               | -1.47               | -1.52              | -1.06                        | -1.30             |                            |
|                 | Std. Dev.                | 0.930              | 0.835               | 0.867               | 0.879              | 0.876                        | 0.906             |                            |
|                 | Median                   | -1.70              | -1.50               | -1.50               | -1.60              | -1.10                        | -1.30             |                            |
|                 | Min                      | -4.3               | -5.2                | -3.8                | -5.2               | -3.8                         | -5.2              |                            |
|                 | Max                      | 1.6                | 1.4                 | 3.0                 | 3.0                | 2.6                          | 3.0               |                            |
|                 | Categorical summary      |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                     |
| <6.5%           | 42 (21.9)                | 35 (18.5)          | 36 (19.0)           | 113 (19.8)          | 36 (6.5)           | 149 (13.2)                   |                   |                            |
| >=6.5 to <7.5%  | 70 (36.5)                | 86 (45.5)          | 70 (37.0)           | 226 (39.6)          | 208 (37.3)         | 434 (38.5)                   |                   |                            |
| >=7.5 to <=8.5% | 56 (29.2)                | 49 (25.9)          | 63 (33.3)           | 168 (29.5)          | 211 (37.9)         | 379 (33.6)                   |                   |                            |
| >8.5%           | 24 (12.5)                | 19 (10.1)          | 20 (10.6)           | 63 (11.1)           | 102 (18.3)         | 165 (14.6)                   |                   |                            |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and insulin lispro was computed using chi-square test for categorical data and using t-test for continuous data

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_noncvd.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_noncvd.rtf

Summary of HbA1c categories by timepoints  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (ITT population: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 10  
 10:05 25JAN2024  
 PDPM

| Timepoint       | Category/ Statistic      | TZP 5mg<br>(N=198) | TZP 10mg<br>(N=193) | TZP 15mg<br>(N=193) | TZP all<br>(N=584) | Insulin<br>Lispro<br>(N=584) | Total<br>(N=1168) | p-value<br>(Overall)*<br>b |        |
|-----------------|--------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|----------------------------|--------|
| Week 12         | Absolute value (%)       |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                     |        |
|                 | n                        | 193                | 188                 | 187                 | 568                | 551                          | 1119              |                            |        |
|                 | Mean                     | 6.87               | 6.74                | 6.81                | 6.81               | 7.42                         | 7.11              |                            |        |
|                 | Std. Dev.                | 1.080              | 0.866               | 0.940               | 0.967              | 1.023                        | 1.040             |                            |        |
|                 | Median                   | 6.70               | 6.50                | 6.70                | 6.60               | 7.20                         | 7.00              |                            |        |
|                 | Min                      | 4.8                | 4.5                 | 5.0                 | 4.5                | 5.4                          | 4.5               |                            |        |
|                 | Max                      | 11.1               | 9.3                 | 10.7                | 11.1               | 13.3                         | 13.3              |                            |        |
|                 | Change from baseline (%) |                    |                     |                     |                    |                              |                   |                            | <.0001 |
|                 | n                        | 193                | 188                 | 187                 | 568                | 551                          | 1119              |                            |        |
|                 | Mean                     | -2.02              | -2.02               | -2.00               | -2.01              | -1.41                        | -1.72             |                            |        |
|                 | Std. Dev.                | 1.096              | 0.918               | 0.999               | 1.006              | 1.036                        | 1.063             |                            |        |
|                 | Median                   | -2.10              | -2.10               | -1.90               | -2.10              | -1.50                        | -1.80             |                            |        |
|                 | Min                      | -6.0               | -4.9                | -4.2                | -4.2               | -4.5                         | -6.0              |                            |        |
|                 | Max                      | 2.1                | 0.3                 | 2.6                 | 2.6                | 3.9                          | 3.9               |                            |        |
|                 | Categorical summary      |                    |                     |                     |                    |                              |                   |                            | <.0001 |
|                 | <6.5%                    | 82 (42.5)          | 81 (43.1)           | 75 (40.1)           | 238 (41.9)         | 75 (13.6)                    | 313 (28.0)        |                            |        |
|                 | >=6.5 to <7.5%           | 72 (37.3)          | 71 (37.8)           | 70 (37.4)           | 213 (37.5)         | 262 (47.5)                   | 475 (42.4)        |                            |        |
| >=7.5 to <=8.5% | 21 (10.9)                | 31 (16.5)          | 35 (18.7)           | 87 (15.3)           | 146 (26.5)         | 233 (20.8)                   |                   |                            |        |
| >8.5%           | 18 ( 9.3)                | 5 ( 2.7)           | 7 ( 3.7)            | 30 ( 5.3)           | 68 (12.3)          | 98 ( 8.8)                    |                   |                            |        |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and insulin lispro was computed using chi-square test for categorical data and using t-test for continuous data

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_noncvd.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_noncvd.rtf

Summary of HbA1c categories by timepoints  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (ITT population: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 10  
 10:05 25JAN2024  
 PDPM

| Timepoint       | Category/ Statistic      | TZP 5mg<br>(N=198) | TZP 10mg<br>(N=193) | TZP 15mg<br>(N=193) | TZP all<br>(N=584) | Insulin<br>Lispro<br>(N=584) | Total<br>(N=1168) | p-value<br>(Overall)*<br>b |
|-----------------|--------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|----------------------------|
| Week 16         | Absolute value (%)       |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                     |
|                 | n                        | 193                | 187                 | 186                 | 566                | 545                          | 1111              |                            |
|                 | Mean                     | 6.60               | 6.43                | 6.47                | 6.50               | 7.24                         | 6.87              |                            |
|                 | Std. Dev.                | 1.016              | 0.842               | 0.957               | 0.943              | 1.060                        | 1.068             |                            |
|                 | Median                   | 6.40               | 6.30                | 6.30                | 6.40               | 7.10                         | 6.70              |                            |
|                 | Min                      | 4.8                | 4.8                 | 4.8                 | 4.8                | 4.9                          | 4.8               |                            |
|                 | Max                      | 10.3               | 9.4                 | 11.1                | 11.1               | 12.8                         | 12.8              |                            |
|                 | Change from baseline (%) |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                     |
|                 | n                        | 193                | 187                 | 186                 | 566                | 545                          | 1111              |                            |
|                 | Mean                     | -2.28              | -2.33               | -2.35               | -2.32              | -1.59                        | -1.96             |                            |
|                 | Std. Dev.                | 1.126              | 1.034               | 1.112               | 1.090              | 1.161                        | 1.182             |                            |
|                 | Median                   | -2.40              | -2.30               | -2.30               | -2.30              | -1.60                        | -2.00             |                            |
|                 | Min                      | -6.9               | -5.5                | -5.2                | -5.2               | -6.9                         | -6.9              |                            |
|                 | Max                      | 1.6                | 0.5                 | 2.3                 | 2.3                | 3.3                          | 3.3               |                            |
|                 | Categorical summary      |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                     |
|                 | <6.5%                    | 97 (50.3)          | 105 (56.1)          | 109 (58.6)          | 311 (54.9)         | 131 (24.0)                   | 442 (39.8)        |                            |
| >=6.5 to <7.5%  | 66 (34.2)                | 60 (32.1)          | 55 (29.6)           | 181 (32.0)          | 228 (41.8)         | 409 (36.8)                   |                   |                            |
| >=7.5 to <=8.5% | 17 ( 8.8)                | 17 ( 9.1)          | 17 ( 9.1)           | 51 ( 9.0)           | 120 (22.0)         | 171 (15.4)                   |                   |                            |
| >8.5%           | 13 ( 6.7)                | 5 ( 2.7)           | 5 ( 2.7)            | 23 ( 4.1)           | 66 (12.1)          | 89 ( 8.0)                    |                   |                            |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and insulin lispro was computed using chi-square test for categorical data and using t-test for continuous data

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_noncvd.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_noncvd.rtf

Summary of HbA1c categories by timepoints  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (ITT population: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 10  
 10:05 25JAN2024  
 PDPM

| Timepoint       | Category/ Statistic      | TZP 5mg<br>(N=198) | TZP 10mg<br>(N=193) | TZP 15mg<br>(N=193) | TZP all<br>(N=584) | Insulin<br>Lispro<br>(N=584) | Total<br>(N=1168) | p-value<br>(Overall)*<br>b |        |
|-----------------|--------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|----------------------------|--------|
| Week 20         | Absolute value (%)       |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                     |        |
|                 | n                        | 193                | 186                 | 189                 | 568                | 535                          | 1103              |                            |        |
|                 | Mean                     | 6.60               | 6.32                | 6.33                | 6.42               | 7.21                         | 6.80              |                            |        |
|                 | Std. Dev.                | 1.022              | 0.839               | 0.979               | 0.958              | 1.151                        | 1.127             |                            |        |
|                 | Median                   | 6.40               | 6.20                | 6.20                | 6.30               | 7.00                         | 6.60              |                            |        |
|                 | Min                      | 4.6                | 4.7                 | 4.5                 | 4.5                | 5.0                          | 4.5               |                            |        |
|                 | Max                      | 10.5               | 9.6                 | 10.5                | 10.5               | 12.6                         | 12.6              |                            |        |
|                 | Change from baseline (%) |                    |                     |                     |                    |                              |                   |                            | <.0001 |
|                 | n                        | 193                | 186                 | 189                 | 568                | 535                          | 1103              |                            |        |
|                 | Mean                     | -2.28              | -2.42               | -2.47               | -2.39              | -1.61                        | -2.01             |                            |        |
|                 | Std. Dev.                | 1.155              | 1.028               | 1.194               | 1.129              | 1.275                        | 1.263             |                            |        |
|                 | Median                   | -2.30              | -2.30               | -2.30               | -2.30              | -1.70                        | -2.10             |                            |        |
|                 | Min                      | -6.7               | -4.7                | -5.3                | -6.7               | -5.4                         | -6.7              |                            |        |
|                 | Max                      | 1.2                | 0.3                 | 2.3                 | 2.3                | 3.2                          | 3.2               |                            |        |
|                 | Categorical summary      |                    |                     |                     |                    |                              |                   |                            | <.0001 |
|                 | <6.5%                    | 101 (52.3)         | 115 (61.8)          | 124 (65.6)          | 340 (59.9)         | 143 (26.7)                   | 483 (43.8)        |                            |        |
|                 | >=6.5 to <7.5%           | 61 (31.6)          | 53 (28.5)           | 41 (21.7)           | 155 (27.3)         | 223 (41.7)                   | 378 (34.3)        |                            |        |
| >=7.5 to <=8.5% | 21 (10.9)                | 14 ( 7.5)          | 18 ( 9.5)           | 53 ( 9.3)           | 101 (18.9)         | 154 (14.0)                   |                   |                            |        |
| >8.5%           | 10 ( 5.2)                | 4 ( 2.2)           | 6 ( 3.2)            | 20 ( 3.5)           | 68 (12.7)          | 88 ( 8.0)                    |                   |                            |        |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and insulin lispro was computed using chi-square test for categorical data and using t-test for continuous data

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_noncvd.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_noncvd.rtf

Summary of HbA1c categories by timepoints  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (ITT population: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 7 of 10  
 10:05 25JAN2024  
 PDPM

| Timepoint           | Category/ Statistic      | TZP 5mg<br>(N=198) | TZP 10mg<br>(N=193) | TZP 15mg<br>(N=193) | TZP all<br>(N=584) | Insulin<br>Lispro<br>(N=584) | Total<br>(N=1168) | p-value<br>(Overall)*<br>b |
|---------------------|--------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|----------------------------|
| Week 24             | Absolute value (%)       |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                     |
|                     | n                        | 194                | 189                 | 185                 | 568                | 538                          | 1106              |                            |
|                     | Mean                     | 6.59               | 6.37                | 6.29                | 6.42               | 7.28                         | 6.84              |                            |
|                     | Std. Dev.                | 1.035              | 0.863               | 1.027               | 0.985              | 1.183                        | 1.168             |                            |
|                     | Median                   | 6.40               | 6.30                | 6.10                | 6.30               | 7.00                         | 6.60              |                            |
|                     | Min                      | 4.7                | 4.3                 | 4.6                 | 4.3                | 5.2                          | 4.3               |                            |
|                     | Max                      | 10.4               | 9.9                 | 10.7                | 10.7               | 13.2                         | 13.2              |                            |
|                     | Change from baseline (%) |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                     |
|                     | n                        | 194                | 189                 | 185                 | 568                | 538                          | 1106              |                            |
|                     | Mean                     | -2.30              | -2.40               | -2.53               | -2.41              | -1.56                        | -2.00             |                            |
|                     | Std. Dev.                | 1.189              | 1.106               | 1.244               | 1.182              | 1.309                        | 1.316             |                            |
|                     | Median                   | -2.40              | -2.40               | -2.50               | -2.40              | -1.60                        | -2.00             |                            |
|                     | Min                      | -6.6               | -5.5                | -5.6                | -5.6               | -5.4                         | -6.6              |                            |
|                     | Max                      | 1.0                | 1.8                 | 2.5                 | 2.5                | 3.9                          | 3.9               |                            |
| Categorical summary |                          |                    |                     |                     |                    |                              | <.0001            |                            |
| <6.5%               | 102 (52.6)               | 118 (62.4)         | 128 (69.2)          | 348 (61.3)          | 130 (24.2)         | 478 (43.2)                   |                   |                            |
| >=6.5 to <7.5%      | 59 (30.4)                | 49 (25.9)          | 35 (18.9)           | 143 (25.2)          | 218 (40.5)         | 361 (32.6)                   |                   |                            |
| >=7.5 to <=8.5%     | 20 (10.3)                | 18 ( 9.5)          | 15 ( 8.1)           | 53 ( 9.3)           | 114 (21.2)         | 167 (15.1)                   |                   |                            |
| >8.5%               | 13 ( 6.7)                | 4 ( 2.1)           | 7 ( 3.8)            | 24 ( 4.2)           | 76 (14.1)          | 100 ( 9.0)                   |                   |                            |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and insulin lispro was computed using chi-square test for categorical data and using t-test for continuous data

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_noncvd.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_noncvd.rtf

Summary of HbA1c categories by timepoints  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (ITT population: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 8 of 10  
 10:05 25JAN2024  
 PDPM

| Timepoint       | Category/ Statistic      | TZP 5mg<br>(N=198) | TZP 10mg<br>(N=193) | TZP 15mg<br>(N=193) | TZP all<br>(N=584) | Insulin<br>Lispro<br>(N=584) | Total<br>(N=1168) | p-value<br>(Overall)*<br>b |
|-----------------|--------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|----------------------------|
| Week 40         | Absolute value (%)       |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                     |
|                 | n                        | 188                | 186                 | 182                 | 556                | 524                          | 1080              |                            |
|                 | Mean                     | 6.65               | 6.43                | 6.38                | 6.49               | 7.53                         | 6.99              |                            |
|                 | Std. Dev.                | 1.065              | 1.000               | 1.273               | 1.121              | 1.292                        | 1.314             |                            |
|                 | Median                   | 6.40               | 6.20                | 6.00                | 6.20               | 7.30                         | 6.70              |                            |
|                 | Min                      | 4.9                | 4.7                 | 4.6                 | 4.6                | 5.2                          | 4.6               |                            |
|                 | Max                      | 10.5               | 10.8                | 10.5                | 10.8               | 12.6                         | 12.6              |                            |
|                 | Change from baseline (%) |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                     |
|                 | n                        | 188                | 186                 | 182                 | 556                | 524                          | 1080              |                            |
|                 | Mean                     | -2.25              | -2.33               | -2.41               | -2.33              | -1.28                        | -1.82             |                            |
|                 | Std. Dev.                | 1.179              | 1.241               | 1.414               | 1.280              | 1.430                        | 1.451             |                            |
|                 | Median                   | -2.30              | -2.40               | -2.50               | -2.40              | -1.40                        | -2.00             |                            |
|                 | Min                      | -6.4               | -5.9                | -5.5                | -6.4               | -5.6                         | -6.4              |                            |
|                 | Max                      | 1.7                | 1.6                 | 2.3                 | 2.3                | 5.2                          | 5.2               |                            |
|                 | Categorical summary      |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                     |
|                 | <6.5%                    | 97 (51.6)          | 120 (64.5)          | 127 (69.8)          | 344 (61.9)         | 104 (19.8)                   | 448 (41.5)        |                            |
|                 | >=6.5 to <7.5%           | 55 (29.3)          | 40 (21.5)           | 25 (13.7)           | 120 (21.6)         | 191 (36.5)                   | 311 (28.8)        |                            |
| >=7.5 to <=8.5% | 26 (13.8)                | 16 ( 8.6)          | 13 ( 7.1)           | 55 ( 9.9)           | 126 (24.0)         | 181 (16.8)                   |                   |                            |
| >8.5%           | 10 ( 5.3)                | 10 ( 5.4)          | 17 ( 9.3)           | 37 ( 6.7)           | 103 (19.7)         | 140 (13.0)                   |                   |                            |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and insulin lispro was computed using chi-square test for categorical data and using t-test for continuous data

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_noncvd.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_noncvd.rtf



Summary of HbA1c categories by timepoints  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (ITT population: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 9 of 10  
 10:05 25JAN2024  
 PDPM

| Timepoint       | Category/ Statistic      | TZP 5mg<br>(N=198) | TZP 10mg<br>(N=193) | TZP 15mg<br>(N=193) | TZP all<br>(N=584) | Insulin<br>Lispro<br>(N=584) | Total<br>(N=1168) | p-value<br>(Overall)*<br>b |        |
|-----------------|--------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|----------------------------|--------|
| Week 52         | Absolute value (%)       |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                     |        |
|                 | n                        | 191                | 190                 | 185                 | 566                | 512                          | 1078              |                            |        |
|                 | Mean                     | 6.79               | 6.57                | 6.48                | 6.61               | 7.63                         | 7.10              |                            |        |
|                 | Std. Dev.                | 1.135              | 1.159               | 1.384               | 1.234              | 1.358                        | 1.390             |                            |        |
|                 | Median                   | 6.60               | 6.30                | 6.10                | 6.30               | 7.40                         | 6.80              |                            |        |
|                 | Min                      | 4.7                | 4.5                 | 4.7                 | 4.5                | 4.9                          | 4.5               |                            |        |
|                 | Max                      | 10.7               | 11.0                | 12.5                | 12.5               | 12.4                         | 12.5              |                            |        |
|                 | Change from baseline (%) |                    |                     |                     |                    |                              |                   |                            | <.0001 |
|                 | n                        | 191                | 190                 | 185                 | 566                | 512                          | 1078              |                            |        |
|                 | Mean                     | -2.10              | -2.21               | -2.32               | -2.21              | -1.19                        | -1.72             |                            |        |
|                 | Std. Dev.                | 1.170              | 1.291               | 1.491               | 1.322              | 1.457                        | 1.478             |                            |        |
|                 | Median                   | -2.20              | -2.20               | -2.40               | -2.20              | -1.30                        | -1.80             |                            |        |
|                 | Min                      | -5.1               | -5.4                | -6.0                | -6.0               | -5.0                         | -6.0              |                            |        |
|                 | Max                      | 1.1                | 2.1                 | 3.1                 | 3.1                | 6.2                          | 6.2               |                            |        |
|                 | Categorical summary      |                    |                     |                     |                    |                              |                   |                            |        |
| <6.5%           | 88 (46.1)                | 113 (59.5)         | 117 (63.2)          | 318 (56.2)          | 93 (18.2)          | 411 (38.1)                   |                   |                            |        |
| >=6.5 to <7.5%  | 51 (26.7)                | 40 (21.1)          | 35 (18.9)           | 126 (22.3)          | 182 (35.5)         | 308 (28.6)                   |                   |                            |        |
| >=7.5 to <=8.5% | 40 (20.9)                | 24 (12.6)          | 16 ( 8.6)           | 80 (14.1)           | 121 (23.6)         | 201 (18.6)                   |                   |                            |        |
| >8.5%           | 12 ( 6.3)                | 13 ( 6.8)          | 17 ( 9.2)           | 42 ( 7.4)           | 116 (22.7)         | 158 (14.7)                   |                   |                            |        |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and insulin lispro was computed using chi-square test for categorical data and using t-test for continuous data

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_noncvd.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_noncvd.rtf

Summary of HbA1c categories by timepoints  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (ITT population: subpopulation without a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 10 of 10  
 10:05 25JAN2024  
 PDPM

| Timepoint           | Category/ Statistic      | TZP 5mg<br>(N=198) | TZP 10mg<br>(N=193) | TZP 15mg<br>(N=193) | TZP all<br>(N=584) | Insulin<br>Lispro<br>(N=584) | Total<br>(N=1168) | p-value<br>(Overall)*<br>b |
|---------------------|--------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|-------------------|----------------------------|
| Safety FU           | Absolute value (%)       |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                     |
|                     | n                        | 187                | 188                 | 183                 | 558                | 506                          | 1064              |                            |
|                     | Mean                     | 7.16               | 7.01                | 6.82                | 7.00               | 7.82                         | 7.39              |                            |
|                     | Std. Dev.                | 1.157              | 1.202               | 1.343               | 1.242              | 1.277                        | 1.323             |                            |
|                     | Median                   | 6.90               | 6.80                | 6.50                | 6.75               | 7.60                         | 7.20              |                            |
|                     | Min                      | 5.1                | 4.9                 | 4.6                 | 4.6                | 5.4                          | 4.6               |                            |
|                     | Max                      | 10.3               | 11.0                | 12.4                | 12.4               | 13.0                         | 13.0              |                            |
|                     | Change from baseline (%) |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                     |
|                     | n                        | 187                | 188                 | 183                 | 558                | 506                          | 1064              |                            |
|                     | Mean                     | -1.71              | -1.76               | -1.97               | -1.81              | -1.00                        | -1.43             |                            |
|                     | Std. Dev.                | 1.225              | 1.303               | 1.421               | 1.320              | 1.364                        | 1.400             |                            |
|                     | Median                   | -1.80              | -1.90               | -2.10               | -1.90              | -1.10                        | -1.50             |                            |
|                     | Min                      | -4.6               | -5.6                | -5.0                | -5.6               | -5.2                         | -5.6              |                            |
|                     | Max                      | 1.4                | 3.2                 | 3.0                 | 3.2                | 4.1                          | 4.1               |                            |
| Categorical summary |                          |                    |                     |                     |                    |                              |                   | <.0001                     |
|                     | <6.5%                    | 58 (31.0)          | 60 (31.9)           | 87 (47.5)           | 205 (36.7)         | 50 (9.9)                     | 255 (24.0)        |                            |
|                     | >=6.5 to <7.5%           | 60 (32.1)          | 75 (39.9)           | 49 (26.8)           | 184 (33.0)         | 179 (35.4)                   | 363 (34.1)        |                            |
|                     | >=7.5 to <=8.5%          | 42 (22.5)          | 32 (17.0)           | 24 (13.1)           | 98 (17.6)          | 152 (30.0)                   | 250 (23.5)        |                            |
|                     | >8.5%                    | 27 (14.4)          | 21 (11.2)           | 23 (12.6)           | 71 (12.7)          | 125 (24.7)                   | 196 (18.4)        |                            |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and insulin lispro was computed using chi-square test for categorical data and using t-test for continuous data

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_noncvd.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_noncvd.rtf

**Tabelle-3: HbA1c-Korridore: AWG d2**

Summary of HbA1c categories by timepoints  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (ITT population: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 1 of 10  
 10:05 25JAN2024  
 PDPM

| Timepoint | Category/ Statistic | TZP 5mg<br>(N=45) | TZP 10mg<br>(N=45) | TZP 15mg<br>(N=43) | TZP all<br>(N=133) | Insulin<br>Lispro<br>(N=124) | Total<br>(N=257) | p-value<br>(Overall) *<br>b |
|-----------|---------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|------------------|-----------------------------|
| Baseline  | Absolute value (%)  |                   |                    |                    |                    |                              |                  | 0.5402                      |
|           | n                   | 45                | 45                 | 43                 | 133                | 124                          | 257              |                             |
|           | Mean                | 8.84              | 8.86               | 8.47               | 8.73               | 8.65                         | 8.69             |                             |
|           | Std. Dev.           | 0.969             | 1.025              | 0.993              | 1.004              | 0.966                        | 0.985            |                             |
|           | Median              | 8.60              | 8.60               | 8.40               | 8.60               | 8.60                         | 8.60             |                             |
|           | Min                 | 7.5               | 7.1                | 6.8                | 6.8                | 6.6                          | 6.6              |                             |
|           | Max                 | 11.4              | 11.2               | 11.0               | 11.4               | 11.4                         | 11.4             |                             |
|           | Categorical summary |                   |                    |                    |                    |                              |                  | 0.9913                      |
|           | <6.5%               | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                            | 0                |                             |
|           | >=6.5 to <7.5%      | 0                 | 2 ( 4.4)           | 6 (14.0)           | 8 ( 6.0)           | 7 ( 5.6)                     | 15 ( 5.8)        |                             |
|           | >=7.5 to <=8.5%     | 22 (48.9)         | 17 (37.8)          | 19 (44.2)          | 58 (43.6)          | 54 (43.5)                    | 112 (43.6)       |                             |
|           | >8.5%               | 23 (51.1)         | 26 (57.8)          | 18 (41.9)          | 67 (50.4)          | 63 (50.8)                    | 130 (50.6)       |                             |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and insulin lispro was computed using chi-square test for categorical data and using t-test for continuous data

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_cvd.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_cvd.rtf

Summary of HbA1c categories by timepoints  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (ITT population: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 2 of 10  
 10:05 25JAN2024  
 PDPM

| Timepoint       | Category/ Statistic      | TZP 5mg<br>(N=45) | TZP 10mg<br>(N=45) | TZP 15mg<br>(N=43) | TZP all<br>(N=133) | Insulin<br>Lispro<br>(N=124) | Total<br>(N=257) | p-value<br>(Overall)*<br>b |
|-----------------|--------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|------------------|----------------------------|
| Week 4          | Absolute value (%)       |                   |                    |                    |                    |                              |                  | 0.1634                     |
|                 | n                        | 45                | 44                 | 42                 | 131                | 119                          | 250              |                            |
|                 | Mean                     | 8.00              | 8.12               | 7.87               | 8.00               | 8.17                         | 8.08             |                            |
|                 | Std. Dev.                | 0.943             | 1.114              | 0.973              | 1.010              | 0.941                        | 0.980            |                            |
|                 | Median                   | 7.90              | 8.00               | 7.80               | 7.90               | 8.10                         | 8.00             |                            |
|                 | Min                      | 6.4               | 6.1                | 5.7                | 5.7                | 5.3                          | 5.3              |                            |
|                 | Max                      | 11.1              | 10.9               | 10.5               | 11.1               | 10.6                         | 11.1             |                            |
|                 | Change from baseline (%) |                   |                    |                    |                    |                              |                  | 0.0009                     |
|                 | n                        | 45                | 44                 | 42                 | 131                | 119                          | 250              |                            |
|                 | Mean                     | -0.84             | -0.73              | -0.61              | -0.73              | -0.47                        | -0.61            |                            |
|                 | Std. Dev.                | 0.845             | 0.670              | 0.420              | 0.675              | 0.529                        | 0.622            |                            |
|                 | Median                   | -0.70             | -0.70              | -0.50              | -0.60              | -0.50                        | -0.55            |                            |
|                 | Min                      | -4.4              | -2.5               | -1.6               | -4.4               | -2.6                         | -4.4             |                            |
|                 | Max                      | 0.5               | 1.1                | 0.2                | 1.1                | 1.2                          | 1.2              |                            |
|                 | Categorical summary      |                   |                    |                    |                    |                              |                  | 0.1840                     |
|                 | <6.5%                    | 1 ( 2.2)          | 1 ( 2.3)           | 2 ( 4.8)           | 4 ( 3.1)           | 4 ( 3.4)                     | 8 ( 3.2)         |                            |
| >=6.5 to <7.5%  | 11 (24.4)                | 12 (27.3)         | 13 (31.0)          | 36 (27.5)          | 21 (17.6)          | 57 (22.8)                    |                  |                            |
| >=7.5 to <=8.5% | 24 (53.3)                | 20 (45.5)         | 16 (38.1)          | 60 (45.8)          | 54 (45.4)          | 114 (45.6)                   |                  |                            |
| >8.5%           | 9 (20.0)                 | 11 (25.0)         | 11 (26.2)          | 31 (23.7)          | 40 (33.6)          | 71 (28.4)                    |                  |                            |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and insulin lispro was computed using chi-square test for categorical data and using t-test for continuous data

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_cvd.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_cvd.rtf

Summary of HbA1c categories by timepoints  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (ITT population: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 3 of 10  
 10:05 25JAN2024  
 PDPM

| Timepoint       | Category/ Statistic      | TZP 5mg<br>(N=45) | TZP 10mg<br>(N=45) | TZP 15mg<br>(N=43) | TZP all<br>(N=133) | Insulin<br>Lispro<br>(N=124) | Total<br>(N=257) | p-value<br>(Overall)*<br>b |
|-----------------|--------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|------------------|----------------------------|
| Week 8          | Absolute value (%)       |                   |                    |                    |                    |                              |                  | 0.0278                     |
|                 | n                        | 42                | 43                 | 43                 | 128                | 121                          | 249              |                            |
|                 | Mean                     | 7.38              | 7.50               | 7.38               | 7.42               | 7.69                         | 7.55             |                            |
|                 | Std. Dev.                | 1.031             | 1.170              | 1.012              | 1.067              | 0.843                        | 0.972            |                            |
|                 | Median                   | 7.20              | 7.20               | 7.20               | 7.20               | 7.60                         | 7.50             |                            |
|                 | Min                      | 5.7               | 5.5                | 5.3                | 5.3                | 5.5                          | 5.3              |                            |
|                 | Max                      | 11.2              | 10.1               | 10.7               | 11.2               | 10.0                         | 11.2             |                            |
|                 | Change from baseline (%) |                   |                    |                    |                    |                              |                  | 0.0011                     |
|                 | n                        | 42                | 43                 | 43                 | 128                | 121                          | 249              |                            |
|                 | Mean                     | -1.48             | -1.36              | -1.09              | -1.31              | -0.96                        | -1.14            |                            |
|                 | Std. Dev.                | 0.959             | 0.898              | 0.717              | 0.872              | 0.763                        | 0.837            |                            |
|                 | Median                   | -1.40             | -1.40              | -1.00              | -1.30              | -1.00                        | -1.20            |                            |
|                 | Min                      | -4.7              | -3.3               | -2.5               | -4.7               | -2.9                         | -4.7             |                            |
|                 | Max                      | 0.6               | 0.8                | 1.1                | 1.1                | 1.4                          | 1.4              |                            |
|                 | Categorical summary      |                   |                    |                    |                    |                              |                  | 0.0265                     |
|                 | <6.5%                    | 7 (16.7)          | 7 (16.3)           | 5 (11.6)           | 19 (14.8)          | 6 (5.0)                      | 25 (10.0)        |                            |
|                 | >=6.5 to <7.5%           | 16 (38.1)         | 17 (39.5)          | 19 (44.2)          | 52 (40.6)          | 43 (35.5)                    | 95 (38.2)        |                            |
| >=7.5 to <=8.5% | 15 (35.7)                | 11 (25.6)         | 17 (39.5)          | 43 (33.6)          | 53 (43.8)          | 96 (38.6)                    |                  |                            |
| >8.5%           | 4 (9.5)                  | 8 (18.6)          | 2 (4.7)            | 14 (10.9)          | 19 (15.7)          | 33 (13.3)                    |                  |                            |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and insulin lispro was computed using chi-square test for categorical data and using t-test for continuous data

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_cvd.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_cvd.rtf

Summary of HbA1c categories by timepoints  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (ITT population: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 4 of 10  
 10:05 25JAN2024  
 PDPM

| Timepoint       | Category/ Statistic      | TZP 5mg<br>(N=45) | TZP 10mg<br>(N=45) | TZP 15mg<br>(N=43) | TZP all<br>(N=133) | Insulin<br>Lispro<br>(N=124) | Total<br>(N=257) | p-value<br>(Overall)*<br>b |
|-----------------|--------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|------------------|----------------------------|
| Week 12         | Absolute value (%)       |                   |                    |                    |                    |                              |                  | 0.0017                     |
|                 | n                        | 44                | 43                 | 42                 | 129                | 120                          | 249              |                            |
|                 | Mean                     | 7.07              | 7.07               | 6.97               | 7.04               | 7.43                         | 7.22             |                            |
|                 | Std. Dev.                | 0.909             | 1.080              | 0.974              | 0.983              | 0.940                        | 0.980            |                            |
|                 | Median                   | 7.05              | 6.90               | 6.70               | 6.90               | 7.30                         | 7.10             |                            |
|                 | Min                      | 5.7               | 5.4                | 4.9                | 4.9                | 5.4                          | 4.9              |                            |
|                 | Max                      | 10.2              | 10.4               | 10.2               | 10.4               | 11.0                         | 11.0             |                            |
|                 | Change from baseline (%) |                   |                    |                    |                    |                              |                  | 0.0002                     |
|                 | n                        | 44                | 43                 | 42                 | 129                | 120                          | 249              |                            |
|                 | Mean                     | -1.78             | -1.81              | -1.49              | -1.70              | -1.24                        | -1.48            |                            |
|                 | Std. Dev.                | 0.947             | 0.965              | 0.880              | 0.936              | 0.962                        | 0.973            |                            |
|                 | Median                   | -1.65             | -1.90              | -1.50              | -1.70              | -1.25                        | -1.50            |                            |
|                 | Min                      | -5.0              | -4.1               | -3.4               | -5.0               | -3.7                         | -5.0             |                            |
|                 | Max                      | -0.2              | 0.7                | 1.0                | 1.0                | 2.2                          | 2.2              |                            |
|                 | Categorical summary      |                   |                    |                    |                    |                              |                  | 0.0037                     |
|                 | <6.5%                    | 12 (27.3)         | 13 (30.2)          | 12 (28.6)          | 37 (28.7)          | 14 (11.7)                    | 51 (20.5)        |                            |
| >=6.5 to <7.5%  | 20 (45.5)                | 18 (41.9)         | 18 (42.9)          | 56 (43.4)          | 53 (44.2)          | 109 (43.8)                   |                  |                            |
| >=7.5 to <=8.5% | 10 (22.7)                | 8 (18.6)          | 10 (23.8)          | 28 (21.7)          | 40 (33.3)          | 68 (27.3)                    |                  |                            |
| >8.5%           | 2 ( 4.5)                 | 4 ( 9.3)          | 2 ( 4.8)           | 8 ( 6.2)           | 13 (10.8)          | 21 ( 8.4)                    |                  |                            |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and insulin lispro was computed using chi-square test for categorical data and using t-test for continuous data

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_cvd.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_cvd.rtf

Summary of HbA1c categories by timepoints  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (ITT population: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 5 of 10  
 10:05 25JAN2024  
 PDPM

| Timepoint       | Category/ Statistic      | TZP 5mg<br>(N=45) | TZP 10mg<br>(N=45) | TZP 15mg<br>(N=43) | TZP all<br>(N=133) | Insulin<br>Lispro<br>(N=124) | Total<br>(N=257) | p-value<br>(Overall)*<br>b |
|-----------------|--------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|------------------|----------------------------|
| Week 16         | Absolute value (%)       |                   |                    |                    |                    |                              |                  | <.0001                     |
|                 | n                        | 44                | 43                 | 43                 | 130                | 121                          | 251              |                            |
|                 | Mean                     | 6.88              | 6.83               | 6.57               | 6.76               | 7.25                         | 7.00             |                            |
|                 | Std. Dev.                | 0.875             | 1.090              | 0.789              | 0.929              | 0.897                        | 0.943            |                            |
|                 | Median                   | 6.85              | 6.80               | 6.50               | 6.65               | 7.20                         | 6.90             |                            |
|                 | Min                      | 5.5               | 5.2                | 4.9                | 4.9                | 5.4                          | 4.9              |                            |
|                 | Max                      | 9.5               | 10.1               | 9.7                | 10.1               | 9.8                          | 10.1             |                            |
|                 | Change from baseline (%) |                   |                    |                    |                    |                              |                  | <.0001                     |
|                 | n                        | 44                | 43                 | 43                 | 130                | 121                          | 251              |                            |
|                 | Mean                     | -1.98             | -2.10              | -1.90              | -1.99              | -1.40                        | -1.71            |                            |
|                 | Std. Dev.                | 0.980             | 1.129              | 0.836              | 0.985              | 1.093                        | 1.078            |                            |
|                 | Median                   | -1.75             | -2.20              | -1.80              | -1.90              | -1.50                        | -1.70            |                            |
|                 | Min                      | -5.8              | -4.9               | -4.1               | -4.8               | -4.0                         | -5.8             |                            |
|                 | Max                      | -0.2              | 0.3                | -0.2               | 0.3                | 1.5                          | 1.5              |                            |
|                 | Categorical summary      |                   |                    |                    |                    |                              |                  | 0.0005                     |
|                 | <6.5%                    | 13 (29.5)         | 18 (41.9)          | 21 (48.8)          | 52 (40.0)          | 24 (19.8)                    | 76 (30.3)        |                            |
|                 | >=6.5 to <7.5%           | 23 (52.3)         | 17 (39.5)          | 17 (39.5)          | 57 (43.8)          | 55 (45.5)                    | 112 (44.6)       |                            |
| >=7.5 to <=8.5% | 5 (11.4)                 | 4 ( 9.3)          | 4 ( 9.3)           | 13 (10.0)          | 31 (25.6)          | 44 (17.5)                    |                  |                            |
| >8.5%           | 3 ( 6.8)                 | 4 ( 9.3)          | 1 ( 2.3)           | 8 ( 6.2)           | 11 ( 9.1)          | 19 ( 7.6)                    |                  |                            |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and insulin lispro was computed using chi-square test for categorical data and using t-test for continuous data

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_cvd.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_cvd.rtf

Summary of HbA1c categories by timepoints  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (ITT population: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 6 of 10  
 10:05 25JAN2024  
 PDPM

| Timepoint       | Category/ Statistic      | TZP 5mg<br>(N=45) | TZP 10mg<br>(N=45) | TZP 15mg<br>(N=43) | TZP all<br>(N=133) | Insulin<br>Lispro<br>(N=124) | Total<br>(N=257) | p-value<br>(Overall)*<br>b |        |
|-----------------|--------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|------------------|----------------------------|--------|
| Week 20         | Absolute value (%)       |                   |                    |                    |                    |                              |                  | <.0001                     |        |
|                 | n                        | 43                | 42                 | 43                 | 128                | 118                          | 246              |                            |        |
|                 | Mean                     | 6.77              | 6.73               | 6.33               | 6.61               | 7.24                         | 6.91             |                            |        |
|                 | Std. Dev.                | 0.933             | 1.106              | 0.704              | 0.942              | 1.019                        | 1.028            |                            |        |
|                 | Median                   | 6.70              | 6.70               | 6.20               | 6.55               | 7.10                         | 6.80             |                            |        |
|                 | Min                      | 5.2               | 5.2                | 4.6                | 4.6                | 5.0                          | 4.6              |                            |        |
|                 | Max                      | 9.6               | 10.5               | 9.0                | 10.5               | 10.7                         | 10.7             |                            |        |
|                 | Change from baseline (%) |                   |                    |                    |                    |                              |                  |                            | <.0001 |
|                 | n                        | 43                | 42                 | 43                 | 128                | 118                          | 246              |                            |        |
|                 | Mean                     | -2.09             | -2.12              | -2.14              | -2.12              | -1.41                        | -1.78            |                            |        |
|                 | Std. Dev.                | 1.053             | 1.356              | 0.837              | 1.092              | 1.171                        | 1.183            |                            |        |
|                 | Median                   | -2.00             | -2.20              | -2.10              | -2.10              | -1.40                        | -1.80            |                            |        |
|                 | Min                      | -6.1              | -5.0               | -4.3               | -4.3               | -4.2                         | -6.1             |                            |        |
|                 | Max                      | -0.6              | 2.1                | -0.4               | 2.1                | 1.8                          | 2.1              |                            |        |
|                 | Categorical summary      |                   |                    |                    |                    |                              |                  |                            | <.0001 |
|                 | <6.5%                    | 17 (39.5)         | 19 (45.2)          | 26 (60.5)          | 62 (48.4)          | 25 (21.2)                    | 87 (35.4)        |                            |        |
|                 | >=6.5 to <7.5%           | 18 (41.9)         | 18 (42.9)          | 16 (37.2)          | 52 (40.6)          | 48 (40.7)                    | 100 (40.7)       |                            |        |
| >=7.5 to <=8.5% | 6 (14.0)                 | 2 ( 4.8)          | 0                  | 8 ( 6.3)           | 33 (28.0)          | 41 (16.7)                    |                  |                            |        |
| >8.5%           | 2 ( 4.7)                 | 3 ( 7.1)          | 1 ( 2.3)           | 6 ( 4.7)           | 12 (10.2)          | 18 ( 7.3)                    |                  |                            |        |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and insulin lispro was computed using chi-square test for categorical data and using t-test for continuous data

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_cvd.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_cvd.rtf



Summary of HbA1c categories by timepoints  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (ITT population: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 7 of 10  
 10:05 25JAN2024  
 PDPM

| Timepoint       | Category/ Statistic      | TZP 5mg<br>(N=45) | TZP 10mg<br>(N=45) | TZP 15mg<br>(N=43) | TZP all<br>(N=133) | Insulin<br>Lispro<br>(N=124) | Total<br>(N=257) | p-value<br>(Overall)*<br>b |        |
|-----------------|--------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|------------------|----------------------------|--------|
| Week 24         | Absolute value (%)       |                   |                    |                    |                    |                              |                  | <.0001                     |        |
|                 | n                        | 42                | 43                 | 43                 | 128                | 117                          | 245              |                            |        |
|                 | Mean                     | 6.82              | 6.78               | 6.26               | 6.62               | 7.31                         | 6.95             |                            |        |
|                 | Std. Dev.                | 0.997             | 1.271              | 0.744              | 1.051              | 1.031                        | 1.095            |                            |        |
|                 | Median                   | 6.75              | 6.40               | 6.10               | 6.40               | 7.20                         | 6.80             |                            |        |
|                 | Min                      | 5.2               | 5.3                | 4.9                | 4.9                | 5.5                          | 4.9              |                            |        |
|                 | Max                      | 10.5              | 10.6               | 8.8                | 10.6               | 10.2                         | 10.6             |                            |        |
|                 | Change from baseline (%) |                   |                    |                    |                    |                              |                  |                            | <.0001 |
|                 | n                        | 42                | 43                 | 43                 | 128                | 117                          | 245              |                            |        |
|                 | Mean                     | -1.97             | -2.08              | -2.21              | -2.09              | -1.31                        | -1.72            |                            |        |
|                 | Std. Dev.                | 0.926             | 1.505              | 0.878              | 1.136              | 1.212                        | 1.234            |                            |        |
|                 | Median                   | -1.85             | -2.40              | -2.20              | -2.10              | -1.30                        | -1.70            |                            |        |
|                 | Min                      | -4.2              | -4.8               | -3.9               | -4.8               | -4.2                         | -4.8             |                            |        |
|                 | Max                      | 0.1               | 2.2                | 0.2                | 2.2                | 2.3                          | 2.3              |                            |        |
|                 | Categorical summary      |                   |                    |                    |                    |                              |                  |                            | <.0001 |
|                 | <6.5%                    | 18 (42.9)         | 22 (51.2)          | 28 (65.1)          | 68 (53.1)          | 25 (21.4)                    | 93 (38.0)        |                            |        |
|                 | >=6.5 to <7.5%           | 16 (38.1)         | 14 (32.6)          | 14 (32.6)          | 44 (34.4)          | 49 (41.9)                    | 93 (38.0)        |                            |        |
| >=7.5 to <=8.5% | 6 (14.3)                 | 1 ( 2.3)          | 0                  | 7 ( 5.5)           | 27 (23.1)          | 34 (13.9)                    |                  |                            |        |
| >8.5%           | 2 ( 4.8)                 | 6 (14.0)          | 1 ( 2.3)           | 9 ( 7.0)           | 16 (13.7)          | 25 (10.2)                    |                  |                            |        |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and insulin lispro was computed using chi-square test for categorical data and using t-test for continuous data

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_cvd.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_cvd.rtf

Summary of HbA1c categories by timepoints  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (ITT population: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 8 of 10  
 10:05 25JAN2024  
 PDPM

| Timepoint       | Category/ Statistic      | TZP 5mg<br>(N=45) | TZP 10mg<br>(N=45) | TZP 15mg<br>(N=43) | TZP all<br>(N=133) | Insulin<br>Lispro<br>(N=124) | Total<br>(N=257) | p-value<br>(Overall)*<br>b |
|-----------------|--------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|------------------|----------------------------|
| Week 40         | Absolute value (%)       |                   |                    |                    |                    |                              |                  | <.0001                     |
|                 | n                        | 42                | 40                 | 40                 | 122                | 116                          | 238              |                            |
|                 | Mean                     | 6.93              | 6.76               | 6.26               | 6.65               | 7.50                         | 7.07             |                            |
|                 | Std. Dev.                | 1.112             | 1.246              | 0.842              | 1.108              | 1.189                        | 1.222            |                            |
|                 | Median                   | 6.85              | 6.50               | 6.20               | 6.50               | 7.35                         | 6.90             |                            |
|                 | Min                      | 5.2               | 5.3                | 4.4                | 4.4                | 5.4                          | 4.4              |                            |
|                 | Max                      | 10.6              | 11.8               | 9.4                | 11.8               | 11.3                         | 11.8             |                            |
|                 | Change from baseline (%) |                   |                    |                    |                    |                              |                  | <.0001                     |
|                 | n                        | 42                | 40                 | 40                 | 122                | 116                          | 238              |                            |
|                 | Mean                     | -1.83             | -2.13              | -2.14              | -2.03              | -1.13                        | -1.59            |                            |
|                 | Std. Dev.                | 0.924             | 1.418              | 0.869              | 1.096              | 1.336                        | 1.297            |                            |
|                 | Median                   | -1.85             | -2.25              | -2.10              | -2.00              | -1.20                        | -1.60            |                            |
|                 | Min                      | -3.9              | -4.8               | -4.1               | -4.8               | -3.8                         | -4.8             |                            |
|                 | Max                      | 0.2               | 2.1                | 0.1                | 2.1                | 3.2                          | 3.2              |                            |
|                 | Categorical summary      |                   |                    |                    |                    |                              |                  | <.0001                     |
|                 | <6.5%                    | 16 (38.1)         | 18 (45.0)          | 24 (60.0)          | 58 (47.5)          | 22 (19.0)                    | 80 (33.6)        |                            |
|                 | >=6.5 to <7.5%           | 18 (42.9)         | 17 (42.5)          | 14 (35.0)          | 49 (40.2)          | 40 (34.5)                    | 89 (37.4)        |                            |
| >=7.5 to <=8.5% | 5 (11.9)                 | 3 ( 7.5)          | 1 ( 2.5)           | 9 ( 7.4)           | 34 (29.3)          | 43 (18.1)                    |                  |                            |
| >8.5%           | 3 ( 7.1)                 | 2 ( 5.0)          | 1 ( 2.5)           | 6 ( 4.9)           | 20 (17.2)          | 26 (10.9)                    |                  |                            |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and insulin lispro was computed using chi-square test for categorical data and using t-test for continuous data

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_cvd.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_cvd.rtf

Summary of HbA1c categories by timepoints  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (ITT population: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 9 of 10  
 10:05 25JAN2024  
 PDPM

| Timepoint       | Category/ Statistic      | TZP 5mg<br>(N=45) | TZP 10mg<br>(N=45) | TZP 15mg<br>(N=43) | TZP all<br>(N=133) | Insulin<br>Lispro<br>(N=124) | Total<br>(N=257) | p-value<br>(Overall)*<br>b |
|-----------------|--------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|------------------|----------------------------|
| Week 52         | Absolute value (%)       |                   |                    |                    |                    |                              |                  | <.0001                     |
|                 | n                        | 42                | 39                 | 42                 | 123                | 117                          | 240              |                            |
|                 | Mean                     | 7.13              | 6.70               | 6.28               | 6.70               | 7.53                         | 7.10             |                            |
|                 | Std. Dev.                | 1.254             | 1.261              | 0.847              | 1.178              | 1.233                        | 1.271            |                            |
|                 | Median                   | 7.15              | 6.60               | 6.05               | 6.50               | 7.30                         | 6.90             |                            |
|                 | Min                      | 5.4               | 5.3                | 5.1                | 5.1                | 5.7                          | 5.1              |                            |
|                 | Max                      | 11.2              | 12.2               | 9.5                | 12.2               | 11.7                         | 12.2             |                            |
|                 | Change from baseline (%) |                   |                    |                    |                    |                              |                  | <.0001                     |
|                 | n                        | 42                | 39                 | 42                 | 123                | 117                          | 240              |                            |
|                 | Mean                     | -1.63             | -2.18              | -2.15              | -1.98              | -1.10                        | -1.55            |                            |
|                 | Std. Dev.                | 1.078             | 1.424              | 0.979              | 1.187              | 1.303                        | 1.318            |                            |
|                 | Median                   | -1.75             | -2.40              | -2.05              | -2.00              | -1.20                        | -1.60            |                            |
|                 | Min                      | -3.7              | -4.9               | -4.4               | -4.9               | -3.8                         | -4.9             |                            |
|                 | Max                      | 0.8               | 2.5                | 0.0                | 2.5                | 2.9                          | 2.9              |                            |
|                 | Categorical summary      |                   |                    |                    |                    |                              |                  | <.0001                     |
|                 | <6.5%                    | 16 (38.1)         | 17 (43.6)          | 28 (66.7)          | 61 (49.6)          | 25 (21.4)                    | 86 (35.8)        |                            |
|                 | >=6.5 to <7.5%           | 14 (33.3)         | 16 (41.0)          | 10 (23.8)          | 40 (32.5)          | 39 (33.3)                    | 79 (32.9)        |                            |
| >=7.5 to <=8.5% | 7 (16.7)                 | 4 (10.3)          | 3 ( 7.1)           | 14 (11.4)          | 29 (24.8)          | 43 (17.9)                    |                  |                            |
| >8.5%           | 5 (11.9)                 | 2 ( 5.1)          | 1 ( 2.4)           | 8 ( 6.5)           | 24 (20.5)          | 32 (13.3)                    |                  |                            |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and insulin lispro was computed using chi-square test for categorical data and using t-test for continuous data

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_cvd.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_cvd.rtf

Summary of HbA1c categories by timepoints  
 4-arm: TZP 5mg, 10mg and 15mg, each vs Insulin Lispro  
 (ITT population: subpopulation with a history of CVD)  
 Data from I8F-MC-GPHD (SURPASS-6)

Page 10 of 10  
 10:05 25JAN2024  
 PDPM

| Timepoint       | Category/ Statistic      | TZP 5mg<br>(N=45) | TZP 10mg<br>(N=45) | TZP 15mg<br>(N=43) | TZP all<br>(N=133) | Insulin<br>Lispro<br>(N=124) | Total<br>(N=257) | p-value<br>(Overall)*<br>b |
|-----------------|--------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|------------------|----------------------------|
| Safety FU       | Absolute value (%)       |                   |                    |                    |                    |                              |                  | <.0001                     |
|                 | n                        | 41                | 39                 | 41                 | 121                | 115                          | 236              |                            |
|                 | Mean                     | 7.40              | 7.20               | 6.62               | 7.07               | 7.81                         | 7.43             |                            |
|                 | Std. Dev.                | 1.209             | 1.262              | 0.758              | 1.138              | 1.397                        | 1.321            |                            |
|                 | Median                   | 7.30              | 7.00               | 6.50               | 6.90               | 7.50                         | 7.20             |                            |
|                 | Min                      | 5.4               | 5.5                | 5.1                | 5.1                | 5.5                          | 5.1              |                            |
|                 | Max                      | 10.4              | 12.2               | 8.6                | 12.2               | 13.2                         | 13.2             |                            |
|                 | Change from baseline (%) |                   |                    |                    |                    |                              |                  | <.0001                     |
|                 | n                        | 41                | 39                 | 41                 | 121                | 115                          | 236              |                            |
|                 | Mean                     | -1.44             | -1.68              | -1.77              | -1.63              | -0.81                        | -1.23            |                            |
|                 | Std. Dev.                | 1.209             | 1.392              | 0.998              | 1.205              | 1.474                        | 1.400            |                            |
|                 | Median                   | -1.30             | -1.70              | -1.80              | -1.60              | -0.90                        | -1.35            |                            |
|                 | Min                      | -6.0              | -4.4               | -3.9               | -4.9               | -6.0                         | -6.0             |                            |
|                 | Max                      | 0.7               | 2.5                | 0.4                | 2.5                | 4.4                          | 4.4              |                            |
|                 | Categorical summary      |                   |                    |                    |                    |                              |                  | 0.0003                     |
|                 | <6.5%                    | 10 (24.4)         | 11 (28.2)          | 18 (43.9)          | 39 (32.2)          | 15 (13.0)                    | 54 (22.9)        |                            |
| >=6.5 to <7.5%  | 12 (29.3)                | 16 (41.0)         | 18 (43.9)          | 46 (38.0)          | 39 (33.9)          | 85 (36.0)                    |                  |                            |
| >=7.5 to <=8.5% | 13 (31.7)                | 8 (20.5)          | 4 ( 9.8)           | 25 (20.7)          | 35 (30.4)          | 60 (25.4)                    |                  |                            |
| >8.5%           | 6 (14.6)                 | 4 (10.3)          | 1 ( 2.4)           | 11 ( 9.1)          | 26 (22.6)          | 37 (15.7)                    |                  |                            |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide; CVD = Cardiovascular Disease.

History of CVD is defined as having a history of at least one of the following: MI, coronary revascularization, hospitalization for unstable angina or heart failure, stroke or TIA, peripheral arterial disease, lower extremity revascularization, carotid revascularization, or documented coronary artery disease.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and insulin lispro was computed using chi-square test for categorical data and using t-test for continuous data

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_cvd.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass6\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_4arm\_cvd.rtf

## Tabelle-4a: Zusammenfassungen der Insulin-Dosisbewertungen für das Teil-AWG c2 der SURPASS-4-Studie

Summary of Insulin Dose Assessments  
 Modified Intent-to-Treat Population 1  
 I8F-MC-GPGM (SURPASS-4)

Page 1 of 1  
 14:32 29FEB2024  
 PDPM

| Variables   | Insulin Glargine<br>(N=122) |
|---|-----------------------------|
| Subjects with $\geq 1$ insulin dose assessment                            | 120 (98.4%)                 |
| Average number of assessments, mean $\pm$ SD                              | 52.5 $\pm$ 28.32            |
| Average number of times assessment was performed correctly, mean $\pm$ SD | 48.3 $\pm$ 27.69            |
| Average number of times assessment required a dose change, mean $\pm$ SD  | 23.7 $\pm$ 17.50            |
| Average number of times assessment outcome was followed, mean $\pm$ SD    | 31.7 $\pm$ 24.69            |
| Subjects with insulin dose assessment outcome not followed                |                             |
| Patient Decision  | 70 (57.4%)                  |
| FEAR OF HYPOGLYCEMIA  | 56 (45.9%)                  |
| INADEQUATE TRAINING   | 9 (7.4%)                    |
| OTHER   | 42 (34.4%)                  |
| Investigator Decision   | 56 (45.9%)                  |
| OTHER   | 27 (22.1%)                  |
| RISK OF HYPOGLYCEMIA  | 47 (38.5%)                  |

Abbreviations: N = number of subjects in safety population; SD=standard deviation.  
 Data presented as mean  $\pm$  SD number of times in specified category (%) or n(%) unless otherwise noted.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_smcmpa13\_pop1.sas  
 Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/output/shared/t\_gba\_smcmpa13\_pop1.rtf  
 Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/data/adsl.sas7bdat  
 /lillyce/prd/ly3298176/i8f\_mc\_gpgm/final/data/analysis/shared/adiadj.sas7bdat

## Tabelle-4b: Zusammenfassungen der Insulin-Dosisbewertungen für die Gesamtpopulation der SURPASS-4-Studie

**Table GPGM.8.23. Summary of Insulin Dose Assessments  
mITT Population – Safety Analysis Set**

Summary of Insulin Dose Assessments  
Modified Intent-to-Treat Population  
I8F-MC-GPGM

| Variables   | Insulin Glargine<br>(N=1000) |
|---|------------------------------|
| Subjects with $\geq 1$ insulin dose assessment                            | 991 (99.1%)                  |
| Average number of assessments, mean $\pm$ SD                              | 61.0 $\pm$ 35.44             |
| Average number of times assessment was performed correctly, mean $\pm$ SD | 55.5 $\pm$ 35.50             |
| Average number of times assessment required a dose change, mean $\pm$ SD  | 28.8 $\pm$ 21.19             |
| Average number of times assessment outcome was followed, mean $\pm$ SD    | 34.6 $\pm$ 26.86             |
| Subjects with insulin dose assessment outcome not followed                |                              |
| Patient Decision  | 626 (62.6%)                  |
| FEAR OF HYPOGLYCEMIA  | 494 (49.4%)                  |
| INADEQUATE TRAINING   | 110 (11.0%)                  |
| OTHER   | 293 (29.3%)                  |
| Investigator Decision   | 397 (39.7%)                  |
| OTHER   | 206 (20.6%)                  |
| RISK OF HYPOGLYCEMIA  | 311 (31.1%)                  |

**Tabelle-5: SURPASS-4-Studie: Summary of fasting serum glucose by timepoint and by incidence of Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia with Blood Glucose < 54 mg/dL (AWG c2)**

Summary of fasting serum glucose by timepoint and by incidence of  
 Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia with Blood Glucose < 54 mg/dL  
 Modified Intent-to-Treat Population 1  
 I8F-MC-GPGM (SURPASS-4)

Page 1 of 13  
 16:46 06MAR2024  
 PDPM

| Timepoint | Category/ Statistic   | TZP 5mg<br>(N=32) | TZP 10mg<br>(N=34) | TZP 15mg<br>(N=41) | TZP all<br>(N=107) | Insulin<br>Glargine<br>(N=122) | Total<br>(N=229) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|---|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|
| Baseline  | Categorical summary of fasting serum glucose  |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.0037                         |
|           | Number of study patients, Nx*a  | 32                | 33                 | 41                 | 106                | 122                            | 228              |                                |
|           | <100 mg/dL  | 1 ( 3.1)          | 0                  | 0                  | 1 ( 0.9)           | 11 ( 9.0)                      | 12 ( 5.3)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL  | 1 ( 3.1)          | 2 ( 6.1)           | 7 (17.1)           | 10 ( 9.4)          | 21 (17.2)                      | 31 (13.6)        |                                |
|           | >125 mg/dL  | 30 (93.8)         | 31 (93.9)          | 34 (82.9)          | 95 (89.6)          | 90 (73.8)                      | 185 (81.1)       |                                |
|           | Patients experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 0<=Week<=2     |                   |                    |                    |                    |                                |                  | -                              |
|           | Number of study patients, Nx*a  | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | <100 mg/dL  | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL  | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | >125 mg/dL  | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | Patients not experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 0<=Week<=2 |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.0037                         |
|           | Number of study patients, Nx*a  | 32                | 33                 | 41                 | 106                | 122                            | 228              |                                |
|           | <100 mg/dL  | 1 ( 3.1)          | 0                  | 0                  | 1 ( 0.9)           | 11 ( 9.0)                      | 12 ( 5.3)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL  | 1 ( 3.1)          | 2 ( 6.1)           | 7 (17.1)           | 10 ( 9.4)          | 21 (17.2)                      | 31 (13.6)        |                                |
|           | >125 mg/dL  | 30 (93.8)         | 31 (93.9)          | 34 (82.9)          | 95 (89.6)          | 90 (73.8)                      | 185 (81.1)       |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using Fisher's exact test for categorical data and using ANOVA for continuous

Note 1: The baseline measurement was taken at randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Note 2: Hypoglycemic events were not counted during the corresponding time intervals for these patients who missed fasting serum glucose at each time point.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_nsls54\_vis\_pop1.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/data  
Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_nsls54\_vis\_pop1.rtf



| Timepoint | Category/ Statistic  | TZP 5mg<br>(N=32) | TZP 10mg<br>(N=34) | TZP 15mg<br>(N=41) | TZP all<br>(N=107) | Insulin<br>Glargine<br>(N=122) | Total<br>(N=229) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|--|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|
| Week 2    | Categorical summary of fasting serum glucose                                       |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.1392                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 31                | 34                 | 41                 | 106                | 119                            | 225              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 1 ( 3.2)          | 4 (11.8)           | 1 ( 2.4)           | 6 ( 5.7)           | 14 (11.8)                      | 20 ( 8.9)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 9 (29.0)          | 6 (17.6)           | 16 (39.0)          | 31 (29.2)          | 41 (34.5)                      | 72 (32.0)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 21 (67.7)         | 24 (70.6)          | 24 (58.5)          | 69 (65.1)          | 64 (53.8)                      | 133 (59.1)       |                                |
|           | Patients experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 2<Week<=4     |                   |                    |                    |                    |                                |                  | -                              |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 1                 | 0                  | 0                  | 1                  | 0                              | 1                |                                |
|           | <100 mg/dL   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | >125 mg/dL   | 1 ( 100)          | 0                  | 0                  | 1 ( 100)           | 0                              | 1 ( 100)         |                                |
|           | Patients not experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 2<Week<=4 |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.1575                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 30                | 34                 | 41                 | 105                | 119                            | 224              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 1 ( 3.3)          | 4 (11.8)           | 1 ( 2.4)           | 6 ( 5.7)           | 14 (11.8)                      | 20 ( 8.9)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 9 (30.0)          | 6 (17.6)           | 16 (39.0)          | 31 (29.5)          | 41 (34.5)                      | 72 (32.1)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 20 (66.7)         | 24 (70.6)          | 24 (58.5)          | 68 (64.8)          | 64 (53.8)                      | 132 (58.9)       |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using Fisher's exact test for categorical data and using ANOVA for continuous

Note 1: The baseline measurement was taken at randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Note 2: Hypoglycemic events were not counted during the corresponding time intervals for these patients who missed fasting serum glucose at each time point.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_nsls54\_vis\_pop1.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_nsls54\_vis\_pop1.rtf

| Timepoint | Category/ Statistic  | TZP 5mg<br>(N=32) | TZP 10mg<br>(N=34) | TZP 15mg<br>(N=41) | TZP all<br>(N=107) | Insulin<br>Glargine<br>(N=122) | Total<br>(N=229) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|--|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|
| Week 4    | Categorical summary of fasting serum glucose                                       |                   |                    |                    |                    |                                |                  | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 32                | 34                 | 41                 | 107                | 117                            | 224              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 2 ( 6.3)          | 2 ( 5.9)           | 0                  | 4 ( 3.7)           | 27 (23.1)                      | 31 (13.8)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 13 (40.6)         | 9 (26.5)           | 19 (46.3)          | 41 (38.3)          | 38 (32.5)                      | 79 (35.3)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 17 (53.1)         | 23 (67.6)          | 22 (53.7)          | 62 (57.9)          | 52 (44.4)                      | 114 (50.9)       |                                |
|           | Patients experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 4<Week<=8     |                   |                    |                    |                    |                                |                  | -                              |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 1                              | 1                |                                |
|           | <100 mg/dL   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | >125 mg/dL   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 1 ( 100)                       | 1 ( 100)         |                                |
|           | Patients not experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 4<Week<=8 |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.0002                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 32                | 34                 | 41                 | 107                | 116                            | 223              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 2 ( 6.3)          | 2 ( 5.9)           | 0                  | 4 ( 3.7)           | 27 (23.3)                      | 31 (13.9)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 13 (40.6)         | 9 (26.5)           | 19 (46.3)          | 41 (38.3)          | 38 (32.8)                      | 79 (35.4)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 17 (53.1)         | 23 (67.6)          | 22 (53.7)          | 62 (57.9)          | 51 (44.0)                      | 113 (50.7)       |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using Fisher's exact test for categorical data and using ANOVA for continuous

Note 1: The baseline measurement was taken at randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Note 2: Hypoglycemic events were not counted during the corresponding time intervals for these patients who missed fasting serum glucose at each time point.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_nsls54\_vis\_pop1.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_nsls54\_vis\_pop1.rtf

| Timepoint | Category/ Statistic   | TZP 5mg<br>(N=32) | TZP 10mg<br>(N=34) | TZP 15mg<br>(N=41) | TZP all<br>(N=107) | Insulin<br>Glargine<br>(N=122) | Total<br>(N=229) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|---|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|
| Week 8    | Categorical summary of fasting serum glucose  |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.0003                         |
|           | Number of study patients, Nx*a  | 31                | 32                 | 40                 | 103                | 115                            | 218              |                                |
|           | <100 mg/dL  | 4 (12.9)          | 3 ( 9.4)           | 4 (10.0)           | 11 (10.7)          | 31 (27.0)                      | 42 (19.3)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL  | 11 (35.5)         | 10 (31.3)          | 17 (42.5)          | 38 (36.9)          | 51 (44.3)                      | 89 (40.8)        |                                |
|           | >125 mg/dL  | 16 (51.6)         | 19 (59.4)          | 19 (47.5)          | 54 (52.4)          | 33 (28.7)                      | 87 (39.9)        |                                |
|           | Patients experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 8<Week<=12     |                   |                    |                    |                    |                                |                  | -                              |
|           | Number of study patients, Nx*a  | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 1                              | 1                |                                |
|           | <100 mg/dL  | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 1 ( 100)                       | 1 ( 100)         |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL  | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | >125 mg/dL  | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | Patients not experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 8<Week<=12 |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.0006                         |
|           | Number of study patients, Nx*a  | 31                | 32                 | 40                 | 103                | 114                            | 217              |                                |
|           | <100 mg/dL  | 4 (12.9)          | 3 ( 9.4)           | 4 (10.0)           | 11 (10.7)          | 30 (26.3)                      | 41 (18.9)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL  | 11 (35.5)         | 10 (31.3)          | 17 (42.5)          | 38 (36.9)          | 51 (44.7)                      | 89 (41.0)        |                                |
|           | >125 mg/dL  | 16 (51.6)         | 19 (59.4)          | 19 (47.5)          | 54 (52.4)          | 33 (28.9)                      | 87 (40.1)        |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using Fisher's exact test for categorical data and using ANOVA for continuous

Note 1: The baseline measurement was taken at randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Note 2: Hypoglycemic events were not counted during the corresponding time intervals for these patients who missed fasting serum glucose at each time point.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_nsls54\_vis\_pop1.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_nsls54\_vis\_pop1.rtf

| Timepoint | Category/ Statistic  | TZP 5mg<br>(N=32) | TZP 10mg<br>(N=34) | TZP 15mg<br>(N=41) | TZP all<br>(N=107) | Insulin<br>Glargine<br>(N=122) | Total<br>(N=229) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|--|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|
| Week 12   | Categorical summary of fasting serum glucose   |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.0154                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 29                | 34                 | 41                 | 104                | 116                            | 220              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 3 (10.3)          | 6 (17.6)           | 5 (12.2)           | 14 (13.5)          | 34 (29.3)                      | 48 (21.8)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 13 (44.8)         | 15 (44.1)          | 21 (51.2)          | 49 (47.1)          | 48 (41.4)                      | 97 (44.1)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 13 (44.8)         | 13 (38.2)          | 15 (36.6)          | 41 (39.4)          | 34 (29.3)                      | 75 (34.1)        |                                |
|           | Patients experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 12<Week<=16     |                   |                    |                    |                    |                                |                  | -                              |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 1                              | 1                |                                |
|           | <100 mg/dL   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 1 ( 100)                       | 1 ( 100)         |                                |
|           | >125 mg/dL   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | Patients not experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 12<Week<=16 |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.0134                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 29                | 34                 | 41                 | 104                | 115                            | 219              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 3 (10.3)          | 6 (17.6)           | 5 (12.2)           | 14 (13.5)          | 34 (29.6)                      | 48 (21.9)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 13 (44.8)         | 15 (44.1)          | 21 (51.2)          | 49 (47.1)          | 47 (40.9)                      | 96 (43.8)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 13 (44.8)         | 13 (38.2)          | 15 (36.6)          | 41 (39.4)          | 34 (29.6)                      | 75 (34.2)        |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using Fisher's exact test for categorical data and using ANOVA for continuous

Note 1: The baseline measurement was taken at randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Note 2: Hypoglycemic events were not counted during the corresponding time intervals for these patients who missed fasting serum glucose at each time point.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_nsls54\_vis\_pop1.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_nsls54\_vis\_pop1.rtf

| Timepoint | Category/ Statistic  | TZP 5mg<br>(N=32) | TZP 10mg<br>(N=34) | TZP 15mg<br>(N=41) | TZP all<br>(N=107) | Insulin<br>Glargine<br>(N=122) | Total<br>(N=229) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|--|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|
| Week 16   | Categorical summary of fasting serum glucose   |                   |                    |                    |                    |                                |                  | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 27                | 30                 | 38                 | 95                 | 105                            | 200              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 3 (11.1)          | 2 ( 6.7)           | 6 (15.8)           | 11 (11.6)          | 42 (40.0)                      | 53 (26.5)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 11 (40.7)         | 15 (50.0)          | 19 (50.0)          | 45 (47.4)          | 36 (34.3)                      | 81 (40.5)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 13 (48.1)         | 13 (43.3)          | 13 (34.2)          | 39 (41.1)          | 27 (25.7)                      | 66 (33.0)        |                                |
|           | Patients experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 16<Week<=20     |                   |                    |                    |                    |                                |                  | -                              |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | <100 mg/dL   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | >125 mg/dL   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | Patients not experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 16<Week<=20 |                   |                    |                    |                    |                                |                  | <.0001                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 27                | 30                 | 38                 | 95                 | 105                            | 200              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 3 (11.1)          | 2 ( 6.7)           | 6 (15.8)           | 11 (11.6)          | 42 (40.0)                      | 53 (26.5)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 11 (40.7)         | 15 (50.0)          | 19 (50.0)          | 45 (47.4)          | 36 (34.3)                      | 81 (40.5)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 13 (48.1)         | 13 (43.3)          | 13 (34.2)          | 39 (41.1)          | 27 (25.7)                      | 66 (33.0)        |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using Fisher's exact test for categorical data and using ANOVA for continuous

Note 1: The baseline measurement was taken at randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Note 2: Hypoglycemic events were not counted during the corresponding time intervals for these patients who missed fasting serum glucose at each time point.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_nsls54\_vis\_pop1.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_nsls54\_vis\_pop1.rtf

| Timepoint | Category/ Statistic  | TZP 5mg<br>(N=32) | TZP 10mg<br>(N=34) | TZP 15mg<br>(N=41) | TZP all<br>(N=107) | Insulin<br>Glargine<br>(N=122) | Total<br>(N=229) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|--|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|
| Week 20   | Categorical summary of fasting serum glucose   |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.0271                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 23                | 25                 | 35                 | 83                 | 97                             | 180              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 2 ( 8.7)          | 5 (20.0)           | 10 (28.6)          | 17 (20.5)          | 36 (37.1)                      | 53 (29.4)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 11 (47.8)         | 14 (56.0)          | 14 (40.0)          | 39 (47.0)          | 30 (30.9)                      | 69 (38.3)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 10 (43.5)         | 6 (24.0)           | 11 (31.4)          | 27 (32.5)          | 31 (32.0)                      | 58 (32.2)        |                                |
|           | Patients experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 20<Week<=24     |                   |                    |                    |                    |                                |                  | -                              |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 2                              | 2                |                                |
|           | <100 mg/dL   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 1 (50.0)                       | 1 (50.0)         |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | >125 mg/dL   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 1 (50.0)                       | 1 (50.0)         |                                |
|           | Patients not experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 20<Week<=24 |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.0341                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 23                | 25                 | 35                 | 83                 | 95                             | 178              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 2 ( 8.7)          | 5 (20.0)           | 10 (28.6)          | 17 (20.5)          | 35 (36.8)                      | 52 (29.2)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 11 (47.8)         | 14 (56.0)          | 14 (40.0)          | 39 (47.0)          | 30 (31.6)                      | 69 (38.8)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 10 (43.5)         | 6 (24.0)           | 11 (31.4)          | 27 (32.5)          | 30 (31.6)                      | 57 (32.0)        |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using Fisher's exact test for categorical data and using ANOVA for continuous

Note 1: The baseline measurement was taken at randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Note 2: Hypoglycemic events were not counted during the corresponding time intervals for these patients who missed fasting serum glucose at each time point.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_nsls54\_vis\_pop1.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_nsls54\_vis\_pop1.rtf

| Timepoint | Category/ Statistic  | TZP 5mg<br>(N=32) | TZP 10mg<br>(N=34) | TZP 15mg<br>(N=41) | TZP all<br>(N=107) | Insulin<br>Glargine<br>(N=122) | Total<br>(N=229) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|--|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|
| Week 24   | Categorical summary of fasting serum glucose   |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.0233                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 28                | 29                 | 35                 | 92                 | 91                             | 183              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 3 (10.7)          | 8 (27.6)           | 10 (28.6)          | 21 (22.8)          | 38 (41.8)                      | 59 (32.2)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 9 (32.1)          | 8 (27.6)           | 14 (40.0)          | 31 (33.7)          | 25 (27.5)                      | 56 (30.6)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 16 (57.1)         | 13 (44.8)          | 11 (31.4)          | 40 (43.5)          | 28 (30.8)                      | 68 (37.2)        |                                |
|           | Patients experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 24<Week<=40     |                   |                    |                    |                    |                                |                  | -                              |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 2                              | 2                |                                |
|           | <100 mg/dL   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 1 (50.0)                       | 1 (50.0)         |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | >125 mg/dL   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 1 (50.0)                       | 1 (50.0)         |                                |
|           | Patients not experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 24<Week<=40 |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.0245                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 28                | 29                 | 35                 | 92                 | 89                             | 181              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 3 (10.7)          | 8 (27.6)           | 10 (28.6)          | 21 (22.8)          | 37 (41.6)                      | 58 (32.0)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 9 (32.1)          | 8 (27.6)           | 14 (40.0)          | 31 (33.7)          | 25 (28.1)                      | 56 (30.9)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 16 (57.1)         | 13 (44.8)          | 11 (31.4)          | 40 (43.5)          | 27 (30.3)                      | 67 (37.0)        |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using Fisher's exact test for categorical data and using ANOVA for continuous

Note 1: The baseline measurement was taken at randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Note 2: Hypoglycemic events were not counted during the corresponding time intervals for these patients who missed fasting serum glucose at each time point.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_nsls54\_vis\_pop1.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_nsls54\_vis\_pop1.rtf

| Timepoint | Category/ Statistic  | TZP 5mg<br>(N=32) | TZP 10mg<br>(N=34) | TZP 15mg<br>(N=41) | TZP all<br>(N=107) | Insulin<br>Glargine<br>(N=122) | Total<br>(N=229) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|--|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|
| Week 42   | Categorical summary of fasting serum glucose   |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.0023                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 30                | 28                 | 39                 | 97                 | 99                             | 196              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 3 (10.0)          | 7 (25.0)           | 15 (38.5)          | 25 (25.8)          | 44 (44.4)                      | 69 (35.2)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 17 (56.7)         | 11 (39.3)          | 16 (41.0)          | 44 (45.4)          | 23 (23.2)                      | 67 (34.2)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 10 (33.3)         | 10 (35.7)          | 8 (20.5)           | 28 (28.9)          | 32 (32.3)                      | 60 (30.6)        |                                |
|           | Patients experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 40<Week<=52     |                   |                    |                    |                    |                                |                  | -                              |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 1                              | 1                |                                |
|           | <100 mg/dL   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 1 ( 100)                       | 1 ( 100)         |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | >125 mg/dL   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | Patients not experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 40<Week<=52 |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.0030                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 30                | 28                 | 39                 | 97                 | 98                             | 195              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 3 (10.0)          | 7 (25.0)           | 15 (38.5)          | 25 (25.8)          | 43 (43.9)                      | 68 (34.9)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 17 (56.7)         | 11 (39.3)          | 16 (41.0)          | 44 (45.4)          | 23 (23.5)                      | 67 (34.4)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 10 (33.3)         | 10 (35.7)          | 8 (20.5)           | 28 (28.9)          | 32 (32.7)                      | 60 (30.8)        |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using Fisher's exact test for categorical data and using ANOVA for continuous

Note 1: The baseline measurement was taken at randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Note 2: Hypoglycemic events were not counted during the corresponding time intervals for these patients who missed fasting serum glucose at each time point.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_nsls54\_vis\_pop1.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_nsls54\_vis\_pop1.rtf



| Timepoint | Category/ Statistic  | TZP 5mg<br>(N=32) | TZP 10mg<br>(N=34) | TZP 15mg<br>(N=41) | TZP all<br>(N=107) | Insulin<br>Glargine<br>(N=122) | Total<br>(N=229) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|--|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|
| Week 52   | Categorical summary of fasting serum glucose   |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.0631                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 30                | 31                 | 38                 | 99                 | 104                            | 203              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 5 (16.7)          | 7 (22.6)           | 15 (39.5)          | 27 (27.3)          | 44 (42.3)                      | 71 (35.0)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 13 (43.3)         | 12 (38.7)          | 14 (36.8)          | 39 (39.4)          | 29 (27.9)                      | 68 (33.5)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 12 (40.0)         | 12 (38.7)          | 9 (23.7)           | 33 (33.3)          | 31 (29.8)                      | 64 (31.5)        |                                |
|           | Patients experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 52<Week<=78)    |                   |                    |                    |                    |                                |                  | -                              |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 2                              | 2                |                                |
|           | <100 mg/dL   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 2 ( 100)                       | 2 ( 100)         |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | >125 mg/dL   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | Patients not experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 52<Week<=78 |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.0975                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 30                | 31                 | 38                 | 99                 | 102                            | 201              |                                |
|           | <100 mg/dL   | 5 (16.7)          | 7 (22.6)           | 15 (39.5)          | 27 (27.3)          | 42 (41.2)                      | 69 (34.3)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 13 (43.3)         | 12 (38.7)          | 14 (36.8)          | 39 (39.4)          | 29 (28.4)                      | 68 (33.8)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 12 (40.0)         | 12 (38.7)          | 9 (23.7)           | 33 (33.3)          | 31 (30.4)                      | 64 (31.8)        |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using Fisher's exact test for categorical data and using ANOVA for continuous

Note 1: The baseline measurement was taken at randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Note 2: Hypoglycemic events were not counted during the corresponding time intervals for these patients who missed fasting serum glucose at each time point.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_nsls54\_vis\_pop1.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_nsls54\_vis\_pop1.rtf

| Timepoint | Category/ Statistic   | TZP 5mg<br>(N=32) | TZP 10mg<br>(N=34) | TZP 15mg<br>(N=41) | TZP all<br>(N=107) | Insulin<br>Glargine<br>(N=122) | Total<br>(N=229) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|---|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|
| Week 78   | Categorical summary of fasting serum glucose  |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.0803                         |
|           | Number of study patients, Nx*a  | 15                | 15                 | 16                 | 46                 | 48                             | 94               |                                |
|           | <100 mg/dL  | 2 (13.3)          | 3 (20.0)           | 7 (43.8)           | 12 (26.1)          | 21 (43.8)                      | 33 (35.1)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL  | 6 (40.0)          | 9 (60.0)           | 4 (25.0)           | 19 (41.3)          | 10 (20.8)                      | 29 (30.9)        |                                |
|           | >125 mg/dL  | 7 (46.7)          | 3 (20.0)           | 5 (31.3)           | 15 (32.6)          | 17 (35.4)                      | 32 (34.0)        |                                |
|           | Patients experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 78<Week<=104)    |                   |                    |                    |                    |                                |                  | -                              |
|           | Number of study patients, Nx*a  | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | <100 mg/dL  | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL  | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | >125 mg/dL  | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | Patients not experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 78<Week<=104 |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.0803                         |
|           | Number of study patients, Nx*a  | 15                | 15                 | 16                 | 46                 | 48                             | 94               |                                |
|           | <100 mg/dL  | 2 (13.3)          | 3 (20.0)           | 7 (43.8)           | 12 (26.1)          | 21 (43.8)                      | 33 (35.1)        |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL  | 6 (40.0)          | 9 (60.0)           | 4 (25.0)           | 19 (41.3)          | 10 (20.8)                      | 29 (30.9)        |                                |
|           | >125 mg/dL  | 7 (46.7)          | 3 (20.0)           | 5 (31.3)           | 15 (32.6)          | 17 (35.4)                      | 32 (34.0)        |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using Fisher's exact test for categorical data and using ANOVA for continuous

Note 1: The baseline measurement was taken at randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Note 2: Hypoglycemic events were not counted during the corresponding time intervals for these patients who missed fasting serum glucose at each time point.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_nsls54\_vis\_pop1.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_nsls54\_vis\_pop1.rtf

| Timepoint | Category/ Statistic  | TZP 5mg<br>(N=32) | TZP 10mg<br>(N=34) | TZP 15mg<br>(N=41) | TZP all<br>(N=107) | Insulin<br>Glargine<br>(N=122) | Total<br>(N=229) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|-----------|--|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|
| Week 104  | Categorical summary of fasting serum glucose   |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.6162                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 6                 | 5                  | 3                  | 14                 | 9                              | 23               |                                |
|           | <100 mg/dL   | 0                 | 1 (20.0)           | 2 (66.7)           | 3 (21.4)           | 1 (11.1)                       | 4 (17.4)         |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 4 (66.7)          | 2 (40.0)           | 0                  | 6 (42.9)           | 6 (66.7)                       | 12 (52.2)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 2 (33.3)          | 2 (40.0)           | 1 (33.3)           | 5 (35.7)           | 2 (22.2)                       | 7 (30.4)         |                                |
|           | Patients experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 104<Week<=Safety F)     |                   |                    |                    |                    |                                |                  | -                              |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | <100 mg/dL   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | >125 mg/dL   | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 0                              | 0                |                                |
|           | Patients not experiencing non-severe hypoglycemic event with BG<54 mg/dL 104<Week<=Safety FU |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.6162                         |
|           | Number of study patients, Nx*a   | 6                 | 5                  | 3                  | 14                 | 9                              | 23               |                                |
|           | <100 mg/dL   | 0                 | 1 (20.0)           | 2 (66.7)           | 3 (21.4)           | 1 (11.1)                       | 4 (17.4)         |                                |
|           | >=100mg/dL to <=125md/dL   | 4 (66.7)          | 2 (40.0)           | 0                  | 6 (42.9)           | 6 (66.7)                       | 12 (52.2)        |                                |
|           | >125 mg/dL   | 2 (33.3)          | 2 (40.0)           | 1 (33.3)           | 5 (35.7)           | 2 (22.2)                       | 7 (30.4)         |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using Fisher's exact test for categorical data and using ANOVA for continuous

Note 1: The baseline measurement was taken at randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Note 2: Hypoglycemic events were not counted during the corresponding time intervals for these patients who missed fasting serum glucose at each time point.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_nsls54\_vis\_pop1.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_nsls54\_vis\_pop1.rtf

Summary of fasting serum glucose by timepoint and by incidence of  
 Non-severe Documented Symptomatic Hypoglycemia with Blood Glucose < 54 mg/dL  
 Modified Intent-to-Treat Population 1  
 I8F-MC-GPGM (SURPASS-4)

Page 13 of 13  
 16:46 06MAR2024  
 PDPM

| Timepoint  | Category/ Statistic            | TZP 5mg<br>(N=32) | TZP 10mg<br>(N=34) | TZP 15mg<br>(N=41) | TZP all<br>(N=107) | Insulin<br>Glargine<br>(N=122) | Total<br>(N=229) | p-value<br>(Overall)<br>*<br>b |
|--|--------------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|
| Safety FU Categorical summary of fasting serum glucose |                                |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.3024                         |
|  | Number of study patients, Nx*a | 30                | 30                 | 34                 | 94                 | 99                             | 193              |                                |
|  | <100 mg/dL                     | 5 (16.7)          | 4 (13.3)           | 7 (20.6)           | 16 (17.0)          | 20 (20.2)                      | 36 (18.7)        |                                |
|  | >=100mg/dL to <=125md/dL       | 2 ( 6.7)          | 9 (30.0)           | 10 (29.4)          | 21 (22.3)          | 30 (30.3)                      | 51 (26.4)        |                                |
|  | >125 mg/dL                     | 23 (76.7)         | 17 (56.7)          | 17 (50.0)          | 57 (60.6)          | 49 (49.5)                      | 106 (54.9)       |                                |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator

\*b - p value for overall treatment effect was computed using Fisher's exact test for categorical data and using ANOVA for continuous

Note 1: The baseline measurement was taken at randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Note 2: Hypoglycemic events were not counted during the corresponding time intervals for these patients who missed fasting serum glucose at each time point.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_gluc\_nsls54\_vis\_pop1.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/output/shared/t\_gba\_gluc\_nsls54\_vis\_pop1.rtf

## Tabelle-6: SURPASS-4-Studie: Summary of HbA1c categories by timepoints (AWG c2)

Summary of HbA1c categories by timepoints  
 Modified Intent-to-Treat Population 1  
 I8F-MC-GPGM (SURPASS-4)

Page 1 of 12  
 14:45 05MAR2024  
 PDPM

| Timepoint | Category / Statistic | TZP 5mg<br>(N=32) | TZP 10mg<br>(N=34) | TZP 15mg<br>(N=41) | TZP all<br>(N=107) | Insulin<br>Glargine<br>(N=122) | Total<br>(N=229) | p-value<br>(Overall)*<br>b |
|-----------|----------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|----------------------------|
| Baseline  | Absolute value (%)   |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.0138                     |
|           | n                    | 32                | 34                 | 41                 | 107                | 122                            | 229              |                            |
|           | Mean                 | 8.58              | 8.78               | 8.30               | 8.54               | 8.28                           | 8.40             |                            |

|           |       |       |       |       |       |       |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Std. Dev. | 0.833 | 0.864 | 0.635 | 0.792 | 0.812 | 0.812 |
| Median    | 8.55  | 8.80  | 8.20  | 8.50  | 8.30  | 8.40  |
| Min       | 7.1   | 7.2   | 7.1   | 7.1   | 5.9   | 5.9   |
| Max       | 11.3  | 10.4  | 9.6   | 11.3  | 10.6  | 11.3  |

|                     |           |           |           |           |           |            |
|---------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Categorical summary |           |           |           |           |           | 0.1341     |
| <6.5%               | 0         | 0         | 0         | 0         | 2 ( 1.6)  | 2 ( 0.9)   |
| >=6.5 to <7.5%      | 2 ( 6.3)  | 3 ( 8.8)  | 3 ( 7.3)  | 8 ( 7.5)  | 16 (13.1) | 24 (10.5)  |
| >=7.5 to <=8.5%     | 14 (43.8) | 10 (29.4) | 24 (58.5) | 48 (44.9) | 60 (49.2) | 108 (47.2) |
| >8.5%               | 16 (50.0) | 21 (61.8) | 14 (34.1) | 51 (47.7) | 44 (36.1) | 95 (41.5)  |

-----  
Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator.

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and Insulin Glargine was computed using Fisher's exact test for categorical data and using t-test for continuous data.

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/programs/stat/tfl/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_pop1.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_pop1.rtf

| Timepoint           | Category / Statistic     | TZP 5mg<br>(N=32) | TZP 10mg<br>(N=34) | TZP 15mg<br>(N=41) | TZP all<br>(N=107) | Insulin<br>Glargine<br>(N=122) | Total<br>(N=229) | p-value<br>(Overall)*<br>b |
|---------------------|--------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|----------------------------|
| Week 4              | Absolute value (%)       |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.2511                     |
|                     | n                        | 32                | 34                 | 41                 | 107                | 117                            | 224              |                            |
|                     | Mean                     | 7.66              | 8.07               | 7.51               | 7.73               | 7.86                           | 7.80             |                            |
|                     | Std. Dev.                | 0.793             | 0.862              | 0.678              | 0.804              | 0.855                          | 0.832            |                            |
|                     | Median                   | 7.70              | 8.10               | 7.50               | 7.70               | 7.80                           | 7.70             |                            |
|                     | Min                      | 6.0               | 6.5                | 6.3                | 6.0                | 6.0                            | 6.0              |                            |
|                     | Max                      | 10.0              | 10.0               | 8.7                | 10.0               | 10.9                           | 10.9             |                            |
|                     | Change from baseline (%) |                   |                    |                    |                    |                                |                  | <.0001                     |
|                     | n                        | 32                | 34                 | 41                 | 107                | 117                            | 224              |                            |
|                     | Mean                     | -0.92             | -0.71              | -0.80              | -0.81              | -0.43                          | -0.61            |                            |
|                     | Std. Dev.                | 0.746             | 0.615              | 0.438              | 0.600              | 0.617                          | 0.636            |                            |
|                     | Median                   | -0.90             | -0.70              | -0.70              | -0.70              | -0.50                          | -0.60            |                            |
|                     | Min                      | -3.5              | -1.9               | -1.8               | -3.5               | -2.6                           | -3.5             |                            |
|                     | Max                      | 0.4               | 1.2                | 0.2                | 1.2                | 2.4                            | 2.4              |                            |
| Categorical summary |                          |                   |                    |                    |                    |                                | 0.3985           |                            |
| <6.5%               | 1 ( 3.1)                 | 0                 | 4 ( 9.8)           | 5 ( 4.7)           | 3 ( 2.6)           | 8 ( 3.6)                       |                  |                            |
| >=6.5 to <7.5%      | 10 (31.3)                | 8 (23.5)          | 15 (36.6)          | 33 (30.8)          | 39 (33.3)          | 72 (32.1)                      |                  |                            |
| >=7.5 to <=8.5%     | 18 (56.3)                | 19 (55.9)         | 19 (46.3)          | 56 (52.3)          | 53 (45.3)          | 109 (48.7)                     |                  |                            |
| >8.5%               | 3 ( 9.4)                 | 7 (20.6)          | 3 ( 7.3)           | 13 (12.1)          | 22 (18.8)          | 35 (15.6)                      |                  |                            |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator.

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and Insulin Glargine was computed using Fisher's exact test for categorical data and using t-test for continuous data.

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_pop1.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_pop1.rtf

| Timepoint                | Category / Statistic | TZP 5mg<br>(N=32) | TZP 10mg<br>(N=34) | TZP 15mg<br>(N=41) | TZP all<br>(N=107) | Insulin<br>Glargine<br>(N=122) | Total<br>(N=229) | p-value<br>(Overall)*<br>b |
|--------------------------|----------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|----------------------------|
| Week 8                   | Absolute value (%)   |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.0059                     |
|                          | n                    | 30                | 32                 | 39                 | 101                | 114                            | 215              |                            |
|                          | Mean                 | 7.04              | 7.46               | 6.95               | 7.14               | 7.47                           | 7.31             |                            |
|                          | Std. Dev.            | 0.917             | 0.908              | 0.709              | 0.860              | 0.882                          | 0.885            |                            |
|                          | Median               | 6.85              | 7.45               | 7.00               | 7.00               | 7.30                           | 7.20             |                            |
|                          | Min                  | 5.4               | 5.9                | 5.5                | 5.4                | 5.7                            | 5.4              |                            |
|                          | Max                  | 9.5               | 9.6                | 8.3                | 9.6                | 10.6                           | 10.6             |                            |
| Change from baseline (%) |                      |                   |                    |                    |                    |                                |                  | <.0001                     |
|                          | n                    | 30                | 32                 | 39                 | 101                | 114                            | 215              |                            |
|                          | Mean                 | -1.55             | -1.34              | -1.35              | -1.41              | -0.80                          | -1.09            |                            |
|                          | Std. Dev.            | 1.032             | 0.763              | 0.606              | 0.799              | 0.785                          | 0.846            |                            |
|                          | Median               | -1.60             | -1.30              | -1.20              | -1.40              | -0.90                          | -1.10            |                            |
|                          | Min                  | -4.1              | -2.7               | -2.4               | -4.1               | -2.6                           | -4.1             |                            |
|                          | Max                  | 1.2               | 0.3                | 0.2                | 1.2                | 2.4                            | 2.4              |                            |
| Categorical summary      |                      |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.2295                     |
|                          | <6.5%                | 4 (13.3)          | 4 (12.5)           | 8 (20.5)           | 16 (15.8)          | 9 ( 7.9)                       | 25 (11.6)        |                            |
|                          | >=6.5 to <7.5%       | 19 (63.3)         | 12 (37.5)          | 19 (48.7)          | 50 (49.5)          | 54 (47.4)                      | 104 (48.4)       |                            |
|                          | >=7.5 to <=8.5%      | 4 (13.3)          | 11 (34.4)          | 12 (30.8)          | 27 (26.7)          | 40 (35.1)                      | 67 (31.2)        |                            |
|                          | >8.5%                | 3 (10.0)          | 5 (15.6)           | 0                  | 8 ( 7.9)           | 11 ( 9.6)                      | 19 ( 8.8)        |                            |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator.

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and Insulin Glargine was computed using Fisher's exact test for categorical data and using t-test for continuous data.

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_pop1.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_pop1.rtf

| Timepoint                | Category / Statistic | TZP 5mg<br>(N=32) | TZP 10mg<br>(N=34) | TZP 15mg<br>(N=41) | TZP all<br>(N=107) | Insulin<br>Glargine<br>(N=122) | Total<br>(N=229) | p-value<br>(Overall)*<br>b |
|--------------------------|----------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|----------------------------|
| Week 12                  | Absolute value (%)   |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.0003                     |
|                          | n                    | 28                | 34                 | 41                 | 103                | 117                            | 220              |                            |
|                          | Mean                 | 6.73              | 6.98               | 6.64               | 6.77               | 7.20                           | 7.00             |                            |
|                          | Std. Dev.            | 0.903             | 0.751              | 0.778              | 0.811              | 0.908                          | 0.888            |                            |
|                          | Median               | 6.55              | 7.00               | 6.50               | 6.60               | 7.10                           | 6.90             |                            |
|                          | Min                  | 5.1               | 5.7                | 4.6                | 4.6                | 5.6                            | 4.6              |                            |
|                          | Max                  | 9.9               | 9.1                | 8.2                | 9.9                | 10.6                           | 10.6             |                            |
| Change from baseline (%) |                      |                   |                    |                    |                    |                                |                  | <.0001                     |
|                          | n                    | 28                | 34                 | 41                 | 103                | 117                            | 220              |                            |
|                          | Mean                 | -1.70             | -1.80              | -1.67              | -1.72              | -1.08                          | -1.38            |                            |
|                          | Std. Dev.            | 0.982             | 0.722              | 0.743              | 0.802              | 0.872                          | 0.898            |                            |
|                          | Median               | -2.00             | -1.65              | -1.80              | -1.80              | -1.10                          | -1.40            |                            |
|                          | Min                  | -3.1              | -3.4               | -3.2               | -3.4               | -3.2                           | -3.4             |                            |
|                          | Max                  | 1.2               | -0.8               | -0.2               | 1.2                | 2.0                            | 2.0              |                            |
| Categorical summary      |                      |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.0045                     |
|                          | <6.5%                | 12 (42.9)         | 10 (29.4)          | 18 (43.9)          | 40 (38.8)          | 21 (17.9)                      | 61 (27.7)        |                            |
|                          | >=6.5 to <7.5%       | 13 (46.4)         | 17 (50.0)          | 15 (36.6)          | 45 (43.7)          | 61 (52.1)                      | 106 (48.2)       |                            |
|                          | >=7.5 to <=8.5%      | 1 ( 3.6)          | 6 (17.6)           | 8 (19.5)           | 15 (14.6)          | 27 (23.1)                      | 42 (19.1)        |                            |
|                          | >8.5%                | 2 ( 7.1)          | 1 ( 2.9)           | 0                  | 3 ( 2.9)           | 8 ( 6.8)                       | 11 ( 5.0)        |                            |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator.

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and Insulin Glargine was computed using Fisher's exact test for categorical data and using t-test for continuous data.

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_pop1.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_pop1.rtf



| Timepoint                | Category / Statistic | TZP 5mg<br>(N=32) | TZP 10mg<br>(N=34) | TZP 15mg<br>(N=41) | TZP all<br>(N=107) | Insulin<br>Glargine<br>(N=122) | Total<br>(N=229) | p-value<br>(Overall)*<br>b |
|--------------------------|----------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|----------------------------|
| Week 16                  | Absolute value (%)   |                   |                    |                    |                    |                                |                  | <.0001                     |
|                          | n                    | 27                | 30                 | 39                 | 96                 | 104                            | 200              |                            |
|                          | Mean                 | 6.64              | 6.53               | 6.37               | 6.50               | 7.04                           | 6.78             |                            |
|                          | Std. Dev.            | 1.053             | 0.688              | 0.797              | 0.846              | 1.040                          | 0.988            |                            |
|                          | Median               | 6.50              | 6.45               | 6.20               | 6.40               | 6.80                           | 6.70             |                            |
|                          | Min                  | 5.2               | 5.3                | 4.3                | 4.3                | 5.4                            | 4.3              |                            |
|                          | Max                  | 10.6              | 8.0                | 7.7                | 10.6               | 13.4                           | 13.4             |                            |
| Change from baseline (%) |                      |                   |                    |                    |                    |                                |                  | <.0001                     |
|                          | n                    | 27                | 30                 | 39                 | 96                 | 104                            | 200              |                            |
|                          | Mean                 | -1.84             | -2.30              | -1.97              | -2.04              | -1.25                          | -1.62            |                            |
|                          | Std. Dev.            | 1.086             | 0.850              | 0.844              | 0.928              | 1.007                          | 1.045            |                            |
|                          | Median               | -2.10             | -2.25              | -2.00              | -2.05              | -1.40                          | -1.70            |                            |
|                          | Min                  | -3.4              | -4.2               | -3.5               | -4.2               | -3.5                           | -4.2             |                            |
|                          | Max                  | 1.2               | -1.0               | -0.3               | 1.2                | 4.5                            | 4.5              |                            |
| Categorical summary      |                      |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.0020                     |
|                          | <6.5%                | 13 (48.1)         | 15 (50.0)          | 22 (56.4)          | 50 (52.1)          | 28 (26.9)                      | 78 (39.0)        |                            |
|                          | >=6.5 to <7.5%       | 11 (40.7)         | 12 (40.0)          | 13 (33.3)          | 36 (37.5)          | 53 (51.0)                      | 89 (44.5)        |                            |
|                          | >=7.5 to <=8.5%      | 1 ( 3.7)          | 3 (10.0)           | 4 (10.3)           | 8 ( 8.3)           | 16 (15.4)                      | 24 (12.0)        |                            |
|                          | >8.5%                | 2 ( 7.4)          | 0                  | 0                  | 2 ( 2.1)           | 7 ( 6.7)                       | 9 ( 4.5)         |                            |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator.

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and Insulin Glargine was computed using Fisher's exact test for categorical data and using t-test for continuous data.

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_pop1.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_pop1.rtf

| Timepoint | Category / Statistic     | TZP 5mg<br>(N=32) | TZP 10mg<br>(N=34) | TZP 15mg<br>(N=41) | TZP all<br>(N=107) | Insulin<br>Glargine<br>(N=122) | Total<br>(N=229) | p-value<br>(Overall)*<br>b |
|-----------|--------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|----------------------------|
| Week 20   | Absolute value (%)       |                   |                    |                    |                    |                                |                  | <.0001                     |
|           | n                        | 23                | 26                 | 33                 | 82                 | 97                             | 179              |                            |
|           | Mean                     | 6.74              | 6.33               | 6.16               | 6.38               | 7.05                           | 6.74             |                            |
|           | Std. Dev.                | 1.402             | 0.672              | 0.689              | 0.958              | 1.103                          | 1.089            |                            |
|           | Median                   | 6.40              | 6.10               | 6.10               | 6.10               | 6.80                           | 6.50             |                            |
|           | Min                      | 4.9               | 5.4                | 4.9                | 4.9                | 5.3                            | 4.9              |                            |
|           | Max                      | 11.4              | 7.8                | 7.8                | 11.4               | 12.8                           | 12.8             |                            |
|           | Change from baseline (%) |                   |                    |                    |                    |                                |                  | <.0001                     |
|           | n                        | 23                | 26                 | 33                 | 82                 | 97                             | 179              |                            |
|           | Mean                     | -1.69             | -2.47              | -2.18              | -2.14              | -1.26                          | -1.66            |                            |
|           | Std. Dev.                | 1.300             | 0.897              | 0.827              | 1.034              | 1.017                          | 1.111            |                            |
|           | Median                   | -1.80             | -2.40              | -2.20              | -2.20              | -1.40                          | -1.70            |                            |
|           | Min                      | -3.4              | -4.6               | -3.6               | -4.6               | -3.3                           | -4.6             |                            |
|           | Max                      | 1.8               | -1.0               | -0.1               | 1.8                | 3.9                            | 3.9              |                            |
|           | Categorical summary      |                   |                    |                    |                    |                                |                  | <.0001                     |
|           | <6.5%                    | 12 (52.2)         | 19 (73.1)          | 23 (69.7)          | 54 (65.9)          | 25 (25.8)                      | 79 (44.1)        |                            |
|           | >=6.5 to <7.5%           | 7 (30.4)          | 4 (15.4)           | 9 (27.3)           | 20 (24.4)          | 51 (52.6)                      | 71 (39.7)        |                            |
|           | >=7.5 to <=8.5%          | 2 ( 8.7)          | 3 (11.5)           | 1 ( 3.0)           | 6 ( 7.3)           | 12 (12.4)                      | 18 (10.1)        |                            |
|           | >8.5%                    | 2 ( 8.7)          | 0                  | 0                  | 2 ( 2.4)           | 9 ( 9.3)                       | 11 ( 6.1)        |                            |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator.

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and Insulin Glargine was computed using Fisher's exact test for categorical data and using t-test for continuous data.

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_pop1.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_pop1.rtf

| Timepoint                | Category / Statistic | TZP 5mg<br>(N=32) | TZP 10mg<br>(N=34) | TZP 15mg<br>(N=41) | TZP all<br>(N=107) | Insulin<br>Glargine<br>(N=122) | Total<br>(N=229) | p-value<br>(Overall)*<br>b |
|--------------------------|----------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|----------------------------|
| Week 24                  | Absolute value (%)   |                   |                    |                    |                    |                                |                  | <.0001                     |
|                          | n                    | 28                | 29                 | 36                 | 93                 | 96                             | 189              |                            |
|                          | Mean                 | 6.70              | 6.22               | 5.92               | 6.25               | 6.98                           | 6.62             |                            |
|                          | Std. Dev.            | 1.176             | 0.678              | 0.678              | 0.909              | 1.099                          | 1.071            |                            |
|                          | Median               | 6.40              | 6.00               | 5.85               | 6.20               | 6.80                           | 6.40             |                            |
|                          | Min                  | 4.9               | 5.2                | 4.7                | 4.7                | 5.0                            | 4.7              |                            |
|                          | Max                  | 11.0              | 7.6                | 7.5                | 11.0               | 11.8                           | 11.8             |                            |
| Change from baseline (%) |                      |                   |                    |                    |                    |                                |                  | <.0001                     |
|                          | n                    | 28                | 29                 | 36                 | 93                 | 96                             | 189              |                            |
|                          | Mean                 | -1.79             | -2.55              | -2.37              | -2.25              | -1.32                          | -1.78            |                            |
|                          | Std. Dev.            | 1.115             | 0.799              | 0.778              | 0.942              | 1.033                          | 1.092            |                            |
|                          | Median               | -1.85             | -2.30              | -2.30              | -2.30              | -1.40                          | -1.80            |                            |
|                          | Min                  | -3.3              | -4.3               | -3.9               | -4.3               | -3.2                           | -4.3             |                            |
|                          | Max                  | 1.4               | -1.3               | -0.9               | 1.4                | 2.9                            | 2.9              |                            |
| Categorical summary      |                      |                   |                    |                    |                    |                                |                  | <.0001                     |
|                          | <6.5%                | 16 (57.1)         | 22 (75.9)          | 30 (83.3)          | 68 (73.1)          | 33 (34.4)                      | 101 (53.4)       |                            |
|                          | >=6.5 to <7.5%       | 9 (32.1)          | 5 (17.2)           | 5 (13.9)           | 19 (20.4)          | 45 (46.9)                      | 64 (33.9)        |                            |
|                          | >=7.5 to <=8.5%      | 1 ( 3.6)          | 2 ( 6.9)           | 1 ( 2.8)           | 4 ( 4.3)           | 9 ( 9.4)                       | 13 ( 6.9)        |                            |
|                          | >8.5%                | 2 ( 7.1)          | 0                  | 0                  | 2 ( 2.2)           | 9 ( 9.4)                       | 11 ( 5.8)        |                            |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator.

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and Insulin Glargine was computed using Fisher's exact test for categorical data and using t-test for continuous data.

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_pop1.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_pop1.rtf

| Timepoint                | Category / Statistic | TZP 5mg<br>(N=32) | TZP 10mg<br>(N=34) | TZP 15mg<br>(N=41) | TZP all<br>(N=107) | Insulin<br>Glargine<br>(N=122) | Total<br>(N=229) | p-value<br>(Overall)*<br>b |
|--------------------------|----------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|----------------------------|
| Week 42                  | Absolute value (%)   |                   |                    |                    |                    |                                |                  | <.0001                     |
|                          | n                    | 30                | 30                 | 39                 | 99                 | 102                            | 201              |                            |
|                          | Mean                 | 6.64              | 6.09               | 5.90               | 6.18               | 6.96                           | 6.58             |                            |
|                          | Std. Dev.            | 1.163             | 0.795              | 0.713              | 0.940              | 1.029                          | 1.058            |                            |
|                          | Median               | 6.50              | 5.95               | 5.70               | 6.00               | 6.85                           | 6.40             |                            |
|                          | Min                  | 4.6               | 5.0                | 4.8                | 4.6                | 5.1                            | 4.6              |                            |
|                          | Max                  | 11.0              | 8.0                | 8.2                | 11.0               | 10.5                           | 11.0             |                            |
| Change from baseline (%) |                      |                   |                    |                    |                    |                                |                  | <.0001                     |
|                          | n                    | 30                | 30                 | 39                 | 99                 | 102                            | 201              |                            |
|                          | Mean                 | -1.82             | -2.67              | -2.41              | -2.31              | -1.34                          | -1.82            |                            |
|                          | Std. Dev.            | 1.122             | 0.918              | 0.897              | 1.024              | 1.013                          | 1.126            |                            |
|                          | Median               | -2.20             | -2.60              | -2.60              | -2.40              | -1.45                          | -1.90            |                            |
|                          | Min                  | -3.6              | -4.8               | -4.2               | -4.8               | -3.7                           | -4.8             |                            |
|                          | Max                  | 1.4               | -0.9               | 0.4                | 1.4                | 1.6                            | 1.6              |                            |
| Categorical summary      |                      |                   |                    |                    |                    |                                |                  | <.0001                     |
|                          | <6.5%                | 14 (46.7)         | 23 (76.7)          | 30 (76.9)          | 67 (67.7)          | 35 (34.3)                      | 102 (50.7)       |                            |
|                          | >=6.5 to <7.5%       | 13 (43.3)         | 3 (10.0)           | 8 (20.5)           | 24 (24.2)          | 41 (40.2)                      | 65 (32.3)        |                            |
|                          | >=7.5 to <=8.5%      | 1 ( 3.3)          | 4 (13.3)           | 1 ( 2.6)           | 6 ( 6.1)           | 18 (17.6)                      | 24 (11.9)        |                            |
|                          | >8.5%                | 2 ( 6.7)          | 0                  | 0                  | 2 ( 2.0)           | 8 ( 7.8)                       | 10 ( 5.0)        |                            |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator.

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and Insulin Glargine was computed using Fisher's exact test for categorical data and using t-test for continuous data.

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_pop1.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_pop1.rtf

| Timepoint | Category / Statistic     | TZP 5mg<br>(N=32) | TZP 10mg<br>(N=34) | TZP 15mg<br>(N=41) | TZP all<br>(N=107) | Insulin<br>Glargine<br>(N=122) | Total<br>(N=229) | p-value<br>(Overall)*<br>b |
|-----------|--------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|----------------------------|
| Week 52   | Absolute value (%)       |                   |                    |                    |                    |                                |                  | <.0001                     |
|           | n                        | 30                | 32                 | 39                 | 101                | 107                            | 208              |                            |
|           | Mean                     | 6.55              | 6.25               | 5.89               | 6.20               | 6.93                           | 6.58             |                            |
|           | Std. Dev.                | 1.090             | 0.836              | 0.719              | 0.913              | 1.093                          | 1.071            |                            |
|           | Median                   | 6.45              | 6.10               | 5.60               | 6.00               | 6.80                           | 6.50             |                            |
|           | Min                      | 4.8               | 5.0                | 4.7                | 4.7                | 5.0                            | 4.7              |                            |
|           | Max                      | 10.7              | 8.0                | 7.8                | 10.7               | 11.6                           | 11.6             |                            |
|           | Change from baseline (%) |                   |                    |                    |                    |                                |                  | <.0001                     |
|           | n                        | 30                | 32                 | 39                 | 101                | 107                            | 208              |                            |
|           | Mean                     | -1.91             | -2.50              | -2.44              | -2.30              | -1.33                          | -1.80            |                            |
|           | Std. Dev.                | 1.074             | 0.911              | 0.766              | 0.939              | 1.082                          | 1.124            |                            |
|           | Median                   | -2.00             | -2.45              | -2.50              | -2.30              | -1.50                          | -1.90            |                            |
|           | Min                      | -3.9              | -4.4               | -3.6               | -4.4               | -4.6                           | -4.6             |                            |
|           | Max                      | 1.1               | -1.0               | -0.5               | 1.1                | 2.7                            | 2.7              |                            |
|           | Categorical summary      |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.0013                     |
|           | <6.5%                    | 15 (50.0)         | 19 (59.4)          | 28 (71.8)          | 62 (61.4)          | 39 (36.4)                      | 101 (48.6)       |                            |
|           | >=6.5 to <7.5%           | 13 (43.3)         | 9 (28.1)           | 10 (25.6)          | 32 (31.7)          | 46 (43.0)                      | 78 (37.5)        |                            |
|           | >=7.5 to <=8.5%          | 1 ( 3.3)          | 4 (12.5)           | 1 ( 2.6)           | 6 ( 5.9)           | 15 (14.0)                      | 21 (10.1)        |                            |
|           | >8.5%                    | 1 ( 3.3)          | 0                  | 0                  | 1 ( 1.0)           | 7 ( 6.5)                       | 8 ( 3.8)         |                            |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator.

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and Insulin Glargine was computed using Fisher's exact test for categorical data and using t-test for continuous data.

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_pop1.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_pop1.rtf

| Timepoint           | Category / Statistic     | TZP 5mg<br>(N=32) | TZP 10mg<br>(N=34) | TZP 15mg<br>(N=41) | TZP all<br>(N=107) | Insulin<br>Glargine<br>(N=122) | Total<br>(N=229) | p-value<br>(Overall)*<br>b |
|---------------------|--------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|----------------------------|
| Week 78             | Absolute value (%)       |                   |                    |                    |                    |                                |                  | <.0001                     |
|                     | n                        | 21                | 19                 | 24                 | 64                 | 66                             | 130              |                            |
|                     | Mean                     | 6.85              | 5.87               | 5.96               | 6.23               | 7.10                           | 6.67             |                            |
|                     | Std. Dev.                | 1.373             | 0.530              | 0.647              | 1.014              | 1.183                          | 1.182            |                            |
|                     | Median                   | 6.60              | 5.90               | 6.00               | 6.10               | 6.90                           | 6.40             |                            |
|                     | Min                      | 4.8               | 5.0                | 4.9                | 4.8                | 5.3                            | 4.8              |                            |
|                     | Max                      | 10.8              | 7.0                | 7.3                | 10.8               | 11.9                           | 11.9             |                            |
|                     | Change from baseline (%) |                   |                    |                    |                    |                                |                  | <.0001                     |
|                     | n                        | 21                | 19                 | 24                 | 64                 | 66                             | 130              |                            |
|                     | Mean                     | -1.58             | -2.82              | -2.35              | -2.23              | -1.33                          | -1.78            |                            |
|                     | Std. Dev.                | 1.157             | 0.857              | 0.829              | 1.066              | 1.202                          | 1.220            |                            |
|                     | Median                   | -1.50             | -3.00              | -2.45              | -2.40              | -1.55                          | -1.85            |                            |
|                     | Min                      | -3.8              | -4.3               | -3.6               | -4.3               | -3.7                           | -4.3             |                            |
|                     | Max                      | 1.2               | -1.1               | -0.3               | 1.2                | 3.2                            | 3.2              |                            |
| Categorical summary |                          |                   |                    |                    |                    |                                | 0.0005           |                            |
| <6.5%               | 8 (38.1)                 | 18 (94.7)         | 18 (75.0)          | 44 (68.8)          | 25 (37.9)          | 69 (53.1)                      |                  |                            |
| >=6.5 to <7.5%      | 9 (42.9)                 | 1 ( 5.3)          | 6 (25.0)           | 16 (25.0)          | 21 (31.8)          | 37 (28.5)                      |                  |                            |
| >=7.5 to <=8.5%     | 2 ( 9.5)                 | 0                 | 0                  | 2 ( 3.1)           | 13 (19.7)          | 15 (11.5)                      |                  |                            |
| >8.5%               | 2 ( 9.5)                 | 0                 | 0                  | 2 ( 3.1)           | 7 (10.6)           | 9 ( 6.9)                       |                  |                            |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator.

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and Insulin Glargine was computed using Fisher's exact test for categorical data and using t-test for continuous data.

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_pop1.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_pop1.rtf

| Timepoint                | Category / Statistic | TZP 5mg<br>(N=32) | TZP 10mg<br>(N=34) | TZP 15mg<br>(N=41) | TZP all<br>(N=107) | Insulin<br>Glargine<br>(N=122) | Total<br>(N=229) | p-value<br>(Overall)*<br>b |
|--------------------------|----------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|----------------------------|
| Week 104                 | Absolute value (%)   |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.0177                     |
|                          | n                    | 7                 | 5                  | 4                  | 16                 | 9                              | 25               |                            |
|                          | Mean                 | 6.54              | 6.06               | 5.58               | 6.15               | 7.04                           | 6.47             |                            |
|                          | Std. Dev.            | 0.616             | 0.723              | 0.568              | 0.720              | 1.028                          | 0.932            |                            |
|                          | Median               | 6.80              | 6.10               | 5.75               | 6.00               | 6.90                           | 6.20             |                            |
|                          | Min                  | 5.8               | 4.9                | 4.8                | 4.8                | 5.8                            | 4.8              |                            |
|                          | Max                  | 7.2               | 6.8                | 6.0                | 7.2                | 8.7                            | 8.7              |                            |
| Change from baseline (%) |                      |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.0708                     |
|                          | n                    | 7                 | 5                  | 4                  | 16                 | 9                              | 25               |                            |
|                          | Mean                 | -1.63             | -2.94              | -2.63              | -2.29              | -1.52                          | -2.01            |                            |
|                          | Std. Dev.            | 0.991             | 0.619              | 0.419              | 0.951              | 1.002                          | 1.020            |                            |
|                          | Median               | -1.60             | -2.70              | -2.80              | -2.45              | -1.70                          | -2.10            |                            |
|                          | Min                  | -3.3              | -3.9               | -2.9               | -3.9               | -2.8                           | -3.9             |                            |
|                          | Max                  | -0.2              | -2.4               | -2.0               | -0.2               | 0.3                            | 0.3              |                            |
| Categorical summary      |                      |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.0884                     |
|                          | <6.5%                | 3 (42.9)          | 3 (60.0)           | 4 ( 100)           | 10 (62.5)          | 3 (33.3)                       | 13 (52.0)        |                            |
|                          | >=6.5 to <7.5%       | 4 (57.1)          | 2 (40.0)           | 0                  | 6 (37.5)           | 3 (33.3)                       | 9 (36.0)         |                            |
|                          | >=7.5 to <=8.5%      | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 2 (22.2)                       | 2 ( 8.0)         |                            |
|                          | >8.5%                | 0                 | 0                  | 0                  | 0                  | 1 (11.1)                       | 1 ( 4.0)         |                            |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator.

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and Insulin Glargine was computed using Fisher's exact test for categorical data and using t-test for continuous data.

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_pop1.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_pop1.rtf

| Timepoint                | Category / Statistic | TZP 5mg<br>(N=32) | TZP 10mg<br>(N=34) | TZP 15mg<br>(N=41) | TZP all<br>(N=107) | Insulin<br>Glargine<br>(N=122) | Total<br>(N=229) | p-value<br>(Overall)*<br>b |
|--------------------------|----------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|----------------------------|
| Safety FU                | Absolute value (%)   |                   |                    |                    |                    |                                |                  | <.0001                     |
|                          | n                    | 30                | 32                 | 34                 | 96                 | 101                            | 197              |                            |
|                          | Mean                 | 6.98              | 6.31               | 6.12               | 6.45               | 7.23                           | 6.85             |                            |
|                          | Std. Dev.            | 1.326             | 0.837              | 0.842              | 1.070              | 1.128                          | 1.164            |                            |
|                          | Median               | 6.85              | 6.15               | 6.05               | 6.40               | 7.20                           | 6.60             |                            |
|                          | Min                  | 5.0               | 5.1                | 4.6                | 4.6                | 5.4                            | 4.6              |                            |
|                          | Max                  | 10.8              | 8.3                | 8.2                | 10.8               | 11.5                           | 11.5             |                            |
| Change from baseline (%) |                      |                   |                    |                    |                    |                                |                  | <.0001                     |
|                          | n                    | 30                | 32                 | 34                 | 96                 | 101                            | 197              |                            |
|                          | Mean                 | -1.49             | -2.44              | -2.21              | -2.06              | -1.08                          | -1.56            |                            |
|                          | Std. Dev.            | 1.170             | 0.883              | 0.860              | 1.044              | 1.114                          | 1.185            |                            |
|                          | Median               | -1.55             | -2.35              | -2.30              | -2.10              | -1.30                          | -1.60            |                            |
|                          | Min                  | -3.5              | -4.0               | -3.6               | -4.0               | -3.2                           | -4.0             |                            |
|                          | Max                  | 1.2               | -0.6               | -0.3               | 1.2                | 2.8                            | 2.8              |                            |
| Categorical summary      |                      |                   |                    |                    |                    |                                |                  | 0.0002                     |
|                          | <6.5%                | 9 (30.0)          | 18 (56.3)          | 24 (70.6)          | 51 (53.1)          | 29 (28.7)                      | 80 (40.6)        |                            |
|                          | >=6.5 to <7.5%       | 16 (53.3)         | 10 (31.3)          | 7 (20.6)           | 33 (34.4)          | 33 (32.7)                      | 66 (33.5)        |                            |
|                          | >=7.5 to <=8.5%      | 2 ( 6.7)          | 4 (12.5)           | 3 ( 8.8)           | 9 ( 9.4)           | 25 (24.8)                      | 34 (17.3)        |                            |
|                          | >8.5%                | 3 (10.0)          | 0                  | 0                  | 3 ( 3.1)           | 14 (13.9)                      | 17 ( 8.6)        |                            |

Abbreviations: N = number of subjects in population; n = number of subjects in the specified category; Std. Dev. = Standard Deviation; Min = Minimum; Max = Maximum; - = not calculable; TZP = tirzepatide.

\*a - number of subjects with non-missing data, used as denominator.

\*b - p value for overall treatment effect between TZP all and Insulin Glargine was computed using Fisher's exact test for categorical data and using t-test for continuous data.

The screening visit took place approximately 3 weeks prior to first dose of investigational product and the results were used to determine the stratification categories for randomisation.

The baseline measurement was taken at the randomisation visit just prior to receiving the first dose of investigational product.

Program location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/programs/stat/tf1/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_pop1.sas

Data location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/data

Output location: /lillyce/prd/ly3298176/hta\_t2d/surpass4\_amnog/output/shared/t\_gba\_hba1c\_cat\_vis\_pop1.rtf

Tabelle-7: SURPASS-6



**Table GPHD.8.29. Summary of Insulin Lispro Dose Assessments  
Safety Population**

Summary of Insulin Lispro Dose Assessments  
Safety Population  
I8F-MC-GPHD

| Variable   | Lispro<br>(N = 708) |
|--|---------------------|
| Subjects with >=1 insulin dose assessment, n (%)             | 700 ( 98.9)         |
| Total number of assessments prior to week 52, mean(SD)       | 240.8 (100.5)       |
| Number of times assessment was performed correctly, mean(SD) | 208.8 (106.6)       |
| Number of times assessment required a dose change, mean(SD)  | 127.0 (80.1)        |
| Number of times assessment outcome was followed, mean(SD)    | 171.6 (109.4)       |
| Subjects with insulin dose assessment outcome not followed   |                     |
| Patient Decision *a, n (%)                                   | 499 ( 70.5)         |
| Fear of hypoglycemia, n (%)                                  | 310 ( 43.8)         |
| Inadequate training, n (%)                                   | 174 ( 24.6)         |
| Other, n (%)   | 281 ( 39.7)         |
| Did not contact site, n (%)                                  | 93 ( 13.1)          |
| Investigator Decision *a, n (%)                              | 158 ( 22.3)         |
| Risk of hypoglycemia, n (%)                                  | 119 ( 16.8)         |
| Other, n (%)   | 80 ( 11.3)          |

Tabelle-8: SURPASS-6

**Table GPHD.8.31. Summary of Insulin Glargine Dose Assessments  
Safety Population**

Summary of Insulin Glargine Dose Assessments  
Safety Population  
I8F-MC-GPHD

Page 1 of 1  
09:14 06JAN2023  
PDPM

| Variable   | TZP 5mg<br>(N = 243) | TZP 10mg<br>(N = 238) | TZP 15mg<br>(N = 236) | Lispro<br>(N = 708) |
|--|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| Subjects with >=1 insulin dose assessment, n (%)             | 240 ( 98.8)          | 237 ( 99.6)           | 234 ( 99.2)           | 700 ( 98.9)         |
| Total number of assessments prior to week 52, mean(SD)       | 42.6(12.9)           | 41.8(12.9)            | 42.3(12.2)            | 43.4(19.7)          |
| Number of times assessment was performed correctly, mean(SD) | 40.3(14.0)           | 38.4(13.9)            | 39.7(12.6)            | 38.7(20.8)          |
| Number of times assessment required a dose change, mean(SD)  | 15.7(10.7)           | 15.6(9.4)             | 16.2(10.0)            | 20.0(12.9)          |
| Number of times assessment outcome was followed, mean(SD)    | 35.6(17.6)           | 34.2(14.5)            | 35.1(14.2)            | 32.6(21.5)          |
| Subjects with insulin dose assessment outcome not followed   |                      |                       |                       |                     |
| Patient Decision *a, n (%)                                   | 126 ( 51.9)          | 121 ( 50.8)           | 115 ( 48.7)           | 429 ( 60.6)         |
| Fear of hypoglycemia, n (%)                                  | 55 ( 22.6)           | 38 ( 16.0)            | 50 ( 21.2)            | 244 ( 34.5)         |
| Inadequate training, n (%)                                   | 34 ( 14.0)           | 45 ( 18.9)            | 36 ( 15.3)            | 109 ( 15.4)         |
| Other, n (%)   | 77 ( 31.7)           | 61 ( 25.6)            | 57 ( 24.2)            | 213 ( 30.1)         |
| Did not contact site, n (%)                                  | 19 ( 7.8)            | 20 ( 8.4)             | 14 ( 5.9)             | 64 ( 9.0)           |
| Investigator Decision *a, n (%)                              | 36 ( 14.8)           | 39 ( 16.4)            | 32 ( 13.6)            | 145 ( 20.5)         |
| Risk of hypoglycemia, n (%)                                  | 28 ( 11.5)           | 24 ( 10.1)            | 21 ( 8.9)             | 97 ( 13.7)          |
| Other, n (%)   | 15 ( 6.2)            | 23 ( 9.7)             | 14 ( 5.9)             | 75 ( 10.6)          |

## 5.2 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 20.02.2024  |
| Stellungnahme zu  | Tirzepatid (Mounjaro) (Diabetes mellitus Typ 2)   |
| Stellungnahme von | <i>Novo Nordisk Pharma GmbH<br/>Dr. Anne Hannink<br/>Isaac-Fulda-Allee 24<br/>55124 Mainz</i> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                   |
|---|---|
| <p>Am 15.02.2024 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung [1] für Tirzepatid (Mounjaro®) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht. 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"><li>• als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist,</li><li>• zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.</li></ul> <p>Novo Nordisk Pharma GmbH nimmt im Folgenden Stellung.</p> |   |
| <p><b>Einbezug von medizinischen Fachgesellschaften</b></p> <p>Das IQWiG kann im Rahmen einer Nutzenbewertung einen externen Sachverständigen hinzuziehen, der sich bei der Beantwortung von Fragen im Rahmen einer Dossierbewertung mit dem jeweiligen Fachwissen einbringt. Im Zuge der vom IQWiG aufgeführten Kritik bezüglich der Leitlinien-gemäßen Behandlung von Studienpatient:innen und der Fachinformationskonformen Dosierung von Tirzepatid könnte es zusätzlich sinnvoll sein, medizinische Fachgesellschaften frühzeitig in diesen Prozess einzubinden, um verschiedene Aspekte aus dem deutschen Versorgungsalltag zu beleuchten.</p>  | <p>Es können keine Angaben zur allgemeinen Arbeitsweise des IQWiG gemacht werden.</p> |

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p><b>Umfassende Information aller Teilnehmenden vor der mündlichen Anhörung</b></p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen. Um eine informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es zielführend, dass allen Teilnehmer:innen der mündlichen Anhörung im Vorfeld der Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zur Verfügung gestellt werden.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tirzepatid nach §35a SGB V.</p> |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH (Novo Nordisk)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 |  |   |

## **Literaturverzeichnis**

- 1.** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Tirzepatid (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung, Projekt: A23-112 Version: 1.0 Stand: 07.02.2024 [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7105/2023-11-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Tirzepatid\\_D-987.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7105/2023-11-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Tirzepatid_D-987.pdf)

### 5.3 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

|                   |  |
|-------------------|--|
| Datum             | 06. März 2024  |
| Stellungnahme zu  | Tirzepatid – Mounjaro®<br>(2023-11-15-D-987)   |
| Stellungnahme von | Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG<br>Binger Str. 173<br>55216 Ingelheim am Rhein |



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                |
|--|--|
| <p>Am 15. Februar 2024 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Tirzepatid im folgenden Anwendungsgebiet:</p> <p>Diabetes mellitus Typ 2 (T2D)<br/>(Europäische Kommission, 2024a)<br/>(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2024)</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt<br/>(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2024)</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend Boehringer Ingelheim genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der SGLT-2 Inhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Empagliflozin die Marktzulassung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit T2D erhalten (Europäische Kommission, 2024b) Das Präparat ist Bestandteil der Allianz in der Diabetesversorgung mit Eli Lilly, es wird über ein Ko-Marketing vertrieben.</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| Boehringer Ingelheim nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Tirzepatid.   |  |
| <p><b>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</b></p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen.</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von Boehringer Ingelheim unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p> | <p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen.</p> |
| <p><b>2. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</b></p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen</p>   | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Tirzepatid nach §35a SGB V.</p>  |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p> |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | <p>In der Nutzenbewertung zu Tirzepatid wurden Empagliflozin (Jardiance®) und Empagliflozin in Kombination mit Metformin (Synjardy®) in den Patientengruppen a1), a2), sowie Empagliflozin (Jardiance®), Empagliflozin in Kombination mit Metformin (Synjardy®) sowie Empagliflozin in Kombination mit Linagliptin (Glyxambi®) als in den Patientengruppen b1), b2), c1) und c2) als möglich Kombinationspartner für Tirzepatid (Mounjaro®) benannt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2024).</p> <p>Die Benennung von Empagliflozin (Jardiance®), Empagliflozin in Kombination mit Metformin (Synjardy®) sowie Empagliflozin in Kombination mit Linagliptin (Glyxambi®) ist aus unterschiedlichen übergeordneten und konkreten Gründen aus Sicht von Boehringer Ingelheim nicht sachgerecht.</p> <p><b>Übergeordnete Aspekte</b></p> <p>Bezüglich der übergeordneten Aspekte, hinsichtlich der Benennung von „offenen“ und „unbestimmten“ Kombinationen verweist Boehringer Ingelheim auf die ausführliche Stellungnahme vom 26. Juli 2023 (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2023).</p> | <p>Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.</p> <p>Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Rahmen einer therapeutischen Anwendung eingesetzt werden kann, die in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel genannt wird. Bei dieser therapeutischen Anwendung handelt es sich laut den Angaben in der Fachinformation um eine Kombination zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.</p> <p>Für die benannten Arzneimittel sind die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt und es liegen gemäß den Angaben in den Fachinformationen keine Ausschlussgründe vor, die einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel entgegenstehen.</p> |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | <p>So wirkt auch die Kombination von Tirzepatid (Mounjaro®) und Empagliflozin (Jardiance®) unter anderem Fragen hinsichtlich des Kombinationsabschlags gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V auf. Beide Medikamente überlappen lediglich im Anwendungsgebiet T2D, was Unklarheiten bei Patienten mit weiteren Komorbiditäten schafft, für die Jardiance® zugelassen ist, nicht jedoch Mounjaro®. Boehringer Ingelheim weist auf die Schwierigkeiten bei der Zuordnung der Anwendungsgebiete hin.</p> <p><b>Konkrete Aspekte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Patientengruppe a1/2)</u><br/>Gemäß den aktuellen Leitlinien werden Patienten, die unter Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, zunächst mit Metformin behandelt<sup>1</sup>. Besteht – wie für Patientengruppe a1/2) der Fall – der Bedarf einer weiteren Therapieeskalation, wird die Hinzunahme eines weiteren oralen Antidiabetikums empfohlen (NVL-Programm, 2023). Daher <b>entspricht</b> die Kombination von Tirzepatid mit einem dritten Antidiabetikum (Empagliflozin in Form von <b>Jardiance® oder Synjardy®) für Patientengruppe a1/2) nicht den Leitlinienempfehlungen.</b></li> </ul> | <p>Referenzen:<br/>Fachinformation zu Tirzepatid (Mounjaro); Mounjaro®;<br/>Stand: Dezember 2023</p> |

<sup>1</sup> Die Behandlung bei Patienten, für die Metformin nicht infrage kommt, wird vorliegend nicht betrachtet, da der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) entsprechend den Ausführungen in der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) „davon ausgeht, dass nur ein geringer Anteil von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation aufweist.“

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Dies führt zu einer widersprüchlichen Wahrnehmung, da die Kombination genannt, aber ihre leitliniengerechte bzw. praktische Anwendung im Versorgungskontext negiert wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Kombination von Tirzepatid mit Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi®):</u><br/>Boehringer Ingelheim weist darauf hin, dass die Kombination von Tirzepatid (Mounjaro®) und <b>Empagliflozin/Linagliptin (Glyxambi®)</b> (benannt in den <b>Patientengruppen b1/2, c1/2</b>) gemäß der Fachinformation von Glyxambi® einen <b>Off-Label Use</b> darstellt. Glyxambi® ist zugelassen zur Blutzuckerkontrolle, wenn Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und eine der Monosubstanzen von Glyxambi® nicht ausreichen. Eine Kombination mit Tirzepatid ist nicht von der Fachinformation Glyxambi® abgedeckt (Europäische Kommission, 2024c). <p>Die Kombination von Tirzepatid mit Empagliflozin (Jardiance®) und Glyxambi® zeigt Regelungslücken auf, die bereits in der Stellungnahme vom 26. Juli 2023 zu den Ergänzungen der Benennung von Kombinationen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V angesprochen wurden (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, 2023).</p> <p>Der G-BA wählte eine engere Definition der Kombinationsbenennung, was jedoch zu sachlogischen</p> </li> </ul> |   |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Widersprüchen führt und die Umsetzung gemäß der gesetzlichen Vorgabe erschwert.</p> <p>Boehringer Ingelheim schlägt vor, die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können, auf "bestimmte Kombinationen" zu beschränken und die genannten Kombinationen mit Mounjaro® nicht in den Beschluss zu Tirzepatid zu übernehmen.</p> |   |

## Literaturverzeichnis

- [1]. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. (2023, July 26). Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V.
- [2]. Europäische Kommission. (2024a, February 21). ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS. Retrieved from [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_de.pdf)
- [3]. Europäische Kommission. (2024b, February 21). ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS. Retrieved from [https://www.ema.europa.eu/de/documents/referral/jardiance-article-20-procedure-annex-i-iii\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/referral/jardiance-article-20-procedure-annex-i-iii_de.pdf)
- [4]. Europäische Kommission. (2024c, March 5). ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS. Retrieved from [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/glyxambi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/glyxambi-epar-product-information_de.pdf)
- [5]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2024). Tirzepatid (Diabetes mellitus Typ 2). Retrieved from [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7105/2023-11-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Tirzepatid\\_D-987.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7105/2023-11-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Tirzepatid_D-987.pdf)
- [6]. NVL-Programm. (2023). Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes. Retrieved from <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes>



#### 5.4 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

|                   |                                 |
|-------------------|---------------------------------|
| Datum             | 06.03.2024                      |
| Stellungnahme zu  | Tirzepatid (Mounjaro®)          |
| Stellungnahme von | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)         |
|---|---|
| Als Hersteller und Vertreiber verschiedener Wirkstoffe im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus, wie z.B. Insulin glargin (Lantus®) und Glimepirid (Amaryl®), möchte die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Tirzepatid (Mounjaro®) aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 zu folgenden Punkten Stellung nehmen: | Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |
|   |   |
|   |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
| S. 79           | <p><b><u>Nutzenbewertung IQWiG</u></b></p> <p><b>Durchschnittliches Körpergewicht von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Auf S. 79 der Dossierbewertung A23-112 Tirzepatid (Mounjaro®) im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 ist Folgendes zu entnehmen:</p> <p>„Der Verbrauch von Humaninsulin richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht von 77 kg gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [14] zugrunde. Mittlerweile sind für Erwachsene die Angaben des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 verfügbar [15]. Denen zufolge liegt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen bei 77,7 kg. Legt man das höhere Körpergewicht der Erwachsenen zugrunde, ergibt sich für Humaninsulin ein höherer Verbrauch als vom pU angegeben.“</p> <p>Stellungnahme und vorgeschlagene Änderung:</p> | <p>Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,7 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021“ angenommen<sup>1</sup>.</p> <p>Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 77,7 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.</p> |

<sup>1</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p>Die Verwendung des durchschnittlichen Körpergewichts eines allgemeinen Erwachsenen, basierend auf Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes, für die Berechnung des Humaninsulinverbrauchs ist nicht angemessen. Sanofi vertritt die Auffassung, dass für eine genauere Berechnung des Humaninsulinverbrauchs das durchschnittliche Körpergewicht speziell von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 herangezogen werden sollte. Dies sollte auf der Grundlage der zeitlichen Entwicklung des durchschnittlichen Body-Mass-Index (BMI) dieser Patientengruppe erfolgen, ähnlich wie es im Nutzendossier für Semaglutid (Ozempic®) unter Verwendung der DMP-Daten der AOK von 2003 bis 2012 mit einem angenommenen Durchschnittsgewicht von 90 kg gemacht wurde [1].</p> |  |
| Ab<br>S. 3      | <p><b><u>Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren</u></b></p> <p><b>Entwurf der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können</b></p> <p>Anmerkung:</p>   | <p>Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | <p>Im Dokument mit dem Titel „Benennung von Kombinationen – Entwurf für das Stellungnahmeverfahren“ bezüglich des Nutzenbewertungsverfahrens von Tirzepatid werden die Arzneistoffe Semaglutid (Ozempic) und Dulaglutid (Trulicity) als potenzielle Kombinationspartner für Tirzepatid in verschiedenen Anwendungsgebieten aufgelistet.</p> <p>Stellungnahme und vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Tirzepatid ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der dualen Agonisten an GIP- und GLP-1-Rezeptoren.</p> <p>Da eine gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen mit einem überlappendem Wirkmechanismus medizinisch nicht zielführend ist, scheiden die beiden GLP-1-Rezeptor-Agonisten Dulaglutid und Semaglutid als Kombinationspartner für Tirzepatid aus. Dies wird auch in den medizinischen Leitlinien reflektiert, die jeweils nur ein GLP-1-Rezeptor-Agonisten empfehlen und keine Kombinationstherapien. [2]</p> | <p>Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.</p> <p>Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.</p> |

## Literaturverzeichnis

1. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Semaglutid (Neue wissenschaftliche Erkenntnisse (§ 13): Diabetes mellitus Typ 2) [Internet]. [Zugriff am 26.02.2024]. URL: [2020-10-26 Modul3B Semaglutid \(g-ba.de\)](#)
2. Nationale Versorgungsleitlinien - NVL Typ-2-Diabetes (2023) [Internet]. [Zugriff am 04.02.2024]. URL: [5 Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels — Leitlinien.de](#)

## 5.5 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

|                   |  |
|-------------------|--|
| Datum             | 07.03.2024   |
| Stellungnahme zu  | Tirzepatid (Mounjaro)  |
| Stellungnahme von | <i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.<br/>Hausvogteiplatz 13<br/>10117 Berlin<br/>Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                |
|---|--|
| <p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Februar 2024 eine Nutzenbewertung zu Tirzepatid (Mounjaro) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Tirzepatid ist zugelassen zur Behandlung Erwachsener mit unzureichend eingestelltem Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und Bewegung als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Vielzahl an Alternativen fest. Daraus resultieren acht verschiedene Patient:innengruppen:</p> <p>a1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben:</p> <p>Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Therapieziels in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Diabetesdauer, möglichen Risiken für Hypoglykämien, unter Auswahl von:</p> <p>Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)</p> <p>Metformin + Sitagliptin</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |



Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Metformin + Empagliflozin</p> <p>Metformin + Liraglutid</p> <p>a2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben:</p> <p>Metformin + Empagliflozin oder</p> <p>Metformin + Liraglutid oder</p> <p>Metformin + Dapagliflozin</p> <p>b1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre 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:</p> <p>Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin, oder</p> <p>Metformin + Empagliflozin + Liraglutid</p> <p>b2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende</p> |   |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Blutzuckerkontrolle erreicht haben, und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht:</p> <p>Metformin + Empagliflozin + Liraglutid oder<br/>Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid</p> <p>c1) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre 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:</p> <p>Humaninsulin + Metformin</p> <p>c2) Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer 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:</p> <p>Humaninsulin + Metformin + Empagliflozin, oder<br/>Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin, oder<br/>Humaninsulin + Metformin + Liraglutid</p> <p>d1) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben:</p> |   |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))<br/>d2) Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben:</p> <p>Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dapagliflozin bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT))</p> <p>Das IQWiG sieht durchgängig einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorlägen. Der Hersteller beansprucht in drei Patient:innengruppen einen beträchtlichen Zusatznutzen, für (C2) Insulin-naive Patient:innen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung nach mind. zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln mit Indikation für eine Insulintherapie, für (D1) Insulin-erfahrene Patient:innen ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung nach Insulintherapie sowie für (D2) Insulin-erfahrene Patient:innen mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung nach Insulintherapie.</p> |   |
| <p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-</p>  | <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <p>formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p> | <p>Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li> <li>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</li> <li>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</li> <li>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</li> </ol> <p>Die Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo kann in den Tragenden Gründen zum vorliegenden Beschluss nachgelesen werden.</p> |

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:   |   |
|                 | Anmerkung:<br><br>Vorgeschlagene Änderung:   |   |

**Literatur:**

**5.6 Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) ,Deutschen Adipositas Gesellschaft, Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) ,Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), D.A.CH- Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislaferkrankungen e.V. (Deutschland – Österreich – Schweiz), Forschergruppe Diabetes e.V. München**

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | << 07.03.2024>>   |
| Stellungnahme zu  | <b>Gemeinsame Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Tirzepatid (Diabetes mellitus Typ 2)</b><br>Projektnummer IQWiG A23-112   |
| Stellungnahme von | <b><i>Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)</i></b><br><b><i>Deutsche Adipositas Gesellschaft</i></b><br><b><i>Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)</i></b><br><b><i>Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)</i></b><br><b><i>D.A.CH- Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislaferkrankungen e.V.</i></b><br><b><i>(Deutschland – Österreich – Schweiz)</i></b><br><b><i>Forschergruppe Diabetes e.V. München</i></b> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DDG, Deutsche Adipositas Gesellschaft, DGE, DGIM, D.A.CH- Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauferkrankungen e.V. (Deutschland-Österreich-Schweiz), Forschergruppe Diabetes e.V. München

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p><b>Einleitung: Der duale GIP/GLP-1-Rezeptoragonist Tirzepatid</b></p> <p>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].</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> |

Stellungnehmer: DDG, Deutsche Adipositas Gesellschaft, DGE, DGIM, D.A.CH- Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauferkrankungen e.V. (Deutschland-Österreich-Schweiz), Forschergruppe Diabetes e.V. München

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>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 Energiehaushalt 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].</p> <p>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].</p> |   |



Stellungnehmer: DDG, Deutsche Adipositas Gesellschaft, DGE, DGIM, D.A.CH- Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislaferkrankungen e.V. (Deutschland-Österreich-Schweiz), Forschergruppe Diabetes e.V. München

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>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.</p> <p>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 Placebo 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</p> |   |

Stellungnehmer: DDG, Deutsche Adipositas Gesellschaft, DGE, DGIM, D.A.CH- Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (Deutschland-Österreich-Schweiz), Forschergruppe Diabetes e.V. München

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>wurde eine deutlich höhere Rate an Diabetesremissionen, definiert als ein HbA1c &lt;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].</p> <p><b>"Medizinischer Standard" der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2</b></p> <p>Die medikamentöse Therapie des T2D ist eine Stufentherapie, die Patientenorientiert 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</p> | <p>In der vorliegenden Bewertung wurden die Empfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL): Typ-2-Diabetes, Langfassung – Version 3.0, veröffentlicht am 15.05.2023 zugrunde gelegt.</p> <p><a href="https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-vers3-0.pdf">https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/pdf/diabetes-vers3-0.pdf</a></p> |

Stellungnehmer: DDG, Deutsche Adipositas Gesellschaft, DGE, DGIM, D.A.CH- Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauferkrankungen e.V. (Deutschland-Österreich-Schweiz), Forschergruppe Diabetes e.V. München

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Versorgungsleitlinie zur Therapie des T2D [1] aufgenommen und weitergeführt worden und werden im Folgenden kurz zusammengefasst.</p> <p>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</p> |   |

Stellungnehmer: DDG, Deutsche Adipositas Gesellschaft, DGE, DGIM, D.A.CH- Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (Deutschland-Österreich-Schweiz), Forschergruppe Diabetes e.V. München

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>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].</p> <p>Der neue Algorithmus zur blutzuckersenkenden Therapie bei medikamentös unbehandelten Patienten mit T2D sieht – <u>unabhängig vom HbA1c-Wert</u> – 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].</p> <p><b>Zum Dossier des pU</b></p> <p>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:</p> |   |

Stellungnehmer: DDG, Deutsche Adipositas Gesellschaft, DGE, DGIM, D.A.CH- Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (Deutschland-Österreich-Schweiz), Forschergruppe Diabetes e.V. München

| Allgemeine Anmerkung |  |  |        | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|--|--|--------|---|
| Fragestellung        | Indikation <sup>a</sup> 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"> <li>• MET + SU (Glibenclamid oder Glimepirid)<sup>b</sup>,</li> <li>• MET + Sita,</li> <li>• MET + Empa,</li> <li>• MET + Lira</li> </ul> |        |   |

Stellungnehmer: DDG, Deutsche Adipositas Gesellschaft, DGE, DGIM, D.A.CH- Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauferkrankungen e.V. (Deutschland-Österreich-Schweiz), Forschergruppe Diabetes e.V. München

| Allgemeine Anmerkung |   |  |                | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |  |
|----------------------|---|--|----------------|---|--|
| 2                    | Insulin-Naive <u>mit</u> manifester CVD, add on zu 1 blutzuckersenkendem Arzneimittel                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• MET + Empa, oder</li> <li>• MET + Lira, oder</li> <li>• MET + Dapa</li> </ul>                       |                |   |  |
| 3                    | Insulin-Naive <u>ohne</u> manifeste CVD, add on zu 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln, ohne Indikation für Insulintherapie | <ul style="list-style-type: none"> <li>• MET + Empa + Sita, oder</li> <li>• MET + Empa + Lira</li> </ul>                                     |                |   |  |
| 4                    | Insulin-Naive <u>mit</u> manifester CVD, add on zu 2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln, ohne Indikation für Insulintherapie | <ul style="list-style-type: none"> <li>• MET + Empa + Lira, oder</li> <li>• MET + Dapa + Lira</li> </ul>                                     |                |   |  |
| 5                    | Insulin-Naive <u>ohne</u> manifeste CVD, add on zu >2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln, & Indikation für Insulintherapie   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulin<sup>c</sup> + MET</li> </ul>  |                |   |  |
| 6                    | Insulin-Naive <u>mit</u> manifester CVD, add on zu >2 blutzuckersenkenden Arzneimitteln, &                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulin<sup>c</sup> + MET + Empa, oder</li> <li>• Insulin<sup>c</sup> + MET + Dapa, oder</li> </ul> | SURPASS-4 [11] |   |  |

Stellungnehmer: DDG, Deutsche Adipositas Gesellschaft, DGE, DGIM, D.A.CH- Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauferkrankungen e.V. (Deutschland-Österreich-Schweiz), Forschergruppe Diabetes e.V. München

| Allgemeine Anmerkung  |   |   |                | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |  |
|---|---|---|----------------|---|--|
|   | Indikation für Insulintherapie              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulin<sup>c</sup> + MET + Lira</li> </ul>  |                |   |  |
| 7   | Insulin-Erfahrene <u>ohne</u> manifeste CVD | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + MET oder Dula bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])<sup>c</sup></li> </ul>                     | SURPASS-6 [12] |   |  |
| 8   | Insulin-Erfahrene <u>mit</u> manifester CVD | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie [CT] ggf. + MET oder Empa oder Lira oder Dapa bzw. intensivierte Insulintherapie [ICT])<sup>c</sup></li> </ul> | SURPASS-6 [12] |   |  |
| <p>MET = Metformin; SU = Sulfonylharnstoff; CVD+ = kardiovaskulär Vorerkrankte; Dapa Dapagliflozin, Dula = Dulaglutid, Empa = Empagliflozin, Lira = Liraglutid, Sita = Sitagliptin;</p> <p><sup>a</sup> = jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva,</p> |   |   |                |   |  |

Stellungnehmer: DDG, Deutsche Adipositas Gesellschaft, DGE, DGIM, D.A.CH- Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislaferkrankungen e.V. (Deutschland-Österreich-Schweiz), Forschergruppe Diabetes e.V. München

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung laut G-BA;</p> <p><sup>b</sup> = Es kommen für Fragestellung 1 die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar und wird daher in Studien, gemäß bisherigen Beschlüssen im Bereich Diabetes mellitus Typ 2, als Komparator akzeptiert.</p> <p><sup>c</sup> = 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</p> |   |



Stellungnehmer: DDG, Deutsche Adipositas Gesellschaft, DGE, DGIM, D.A.CH- Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (Deutschland-Österreich-Schweiz), Forschergruppe Diabetes e.V. München

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Insulinanalogon, das zwar nicht explizit als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt wurde, aber es wird dennoch unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage als geeigneter Komparator akzeptiert.</p> <p>CT: konventionelle Therapie; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICT: intensivierete Insulintherapie;</p> <p>Den Indikationsgebieten sind zwei RCTs für die Fragestellungen 6-8 als Evidenzbasierte 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</p> |   |

Stellungnehmer: DDG, Deutsche Adipositas Gesellschaft, DGE, DGIM, D.A.CH- Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislauferkrankungen e.V. (Deutschland-Österreich-Schweiz), Forschergruppe Diabetes e.V. München

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>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 &lt;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.</p> |   |
|   |   |

Stellungnehmer: DDG, Deutsche Adipositas Gesellschaft, DGE, DGIM, D.A.CH- Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (Deutschland-Österreich-Schweiz), Forschergruppe Diabetes e.V. München

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
|                      |   |

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DDG, Deutsche Adipositas Gesellschaft, DGE, DGIM, D.A.CH- Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (Deutschland-Österreich-Schweiz), Forschergruppe Diabetes e.V. München

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p><b>Zur Nutzenbewertung des IQWiG</b></p> <p>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</p> |   |

Stellungnehmer: DDG, Deutsche Adipositas Gesellschaft, DGE, DGIM, D.A.CH- Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (Deutschland-Österreich-Schweiz), Forschergruppe Diabetes e.V. München

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> |   |

Stellungnehmer: DDG, Deutsche Adipositas Gesellschaft, DGE, DGIM, D.A.CH- Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (Deutschland-Österreich-Schweiz), Forschergruppe Diabetes e.V. München

|                         |   |  |
|-------------------------|---|--|
| <p>Seite,<br/>Zeile</p> | <p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>   | <p>Ergebnis nach Prüfung<br/>(wird vom G-BA ausgefüllt)</p>  |
|                         | <p><b>Stellungnahme zu den Bewertungen des IQWiG</b></p> <p>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</p> | <p><u>Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Vorliegend handelt es sich um die frühe Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Mounjaro mit dem Wirkstoff Tirzepatid zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2.</p> <p>Im zu betrachtenden Anwendungsgebiet werden 4 Patientenpopulationen mit je zwei Subpopulationen umfasst.</p> <p><u>Patientengruppe a1)</u></p> <p>Für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt: 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"> <li>– Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid),</li> </ul> |

Stellungnehmer: DDG, Deutsche Adipositas Gesellschaft, DGE, DGIM, D.A.CH- Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (Deutschland-Österreich-Schweiz), Forschergruppe Diabetes e.V. München

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p>jeweilige Studienprotokoll wurde dann nach üblichem wissenschaftlichem Standard für Zulassungsstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit eines neuen Diabetesmedikamentes aufgelegt.</p> <p><u>IQWiG Kritikpunkt: Nicht berücksichtigte patientenindividuelle Glykämieziele in SURPASS-4 und SURPASS-6</u></p> <p>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 <u>vergleichen</u> zu können. In besonderen Fällen kann in solchen Studien auch nach Entscheidung durch</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Metformin + Sitagliptin,</li> <li>– Metformin + Empagliflozin,</li> <li>– Metformin + Liraglutid.</li> </ul> <p>Es wurden keine Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe a2)</u></p> <p>Für insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus einem blutzuckersenkenden Arzneimittel zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Metformin + Empagliflozin, oder</li> <li>– Metformin + Liraglutid, oder</li> <li>– Metformin + Dapagliflozin.</li> </ul> <p>Es wurden keine Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> |

Stellungnehmer: DDG, Deutsche Adipositas Gesellschaft, DGE, DGIM, D.A.CH- Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (Deutschland-Österreich-Schweiz), Forschergruppe Diabetes e.V. München

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>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 patienten-individueller 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-</p> | <p><u>Patientengruppe b1)</u><br/>Für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre 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, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Metformin + Empagliflozin + Sitagliptin, oder</li> <li>– Metformin + Empagliflozin + Liraglutid.</li> </ul> <p>Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe b2)</u><br/>Für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie bestehend aus zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben,</p> |



Stellungnehmer: DDG, Deutsche Adipositas Gesellschaft, DGE, DGIM, D.A.CH- Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (Deutschland-Österreich-Schweiz), Forschergruppe Diabetes e.V. München

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--------------|--|--|
|              | <p>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.</p> <p>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</p> | <p>und für die keine Indikation für eine Insulintherapie besteht, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Metformin + Empagliflozin + Liraglutid, oder</li> <li>– Metformin + Dapagliflozin + Liraglutid.</li> </ul> <p>Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe c1)</u></p> <p>Für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre 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, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Humaninsulin + Metformin.</li> </ul> <p>Es wurden keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> |

Stellungnehmer: DDG, Deutsche Adipositas Gesellschaft, DGE, DGIM, D.A.CH- Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (Deutschland-Österreich-Schweiz), Forschergruppe Diabetes e.V. München

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--------------|---|--|
|              | <p>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.</p> <p>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].</p> | <p><u>Patientengruppe c2)</u></p> <p>Für Insulin-naive Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer 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, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Humaninsulin + Metformin+ Empagliflozin, oder</li> <li>– Humaninsulin + Metformin + Dapagliflozin, oder</li> <li>– Humaninsulin + Metformin + Liraglutid.</li> </ul> <p>Es wurde eine Teilpopulation der Studie SURPASS-4 von Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vorgelegt. Verglichen wurde die Behandlung von Tirzepatid versus Insulin glargin, jeweils mit Metformin und einem SGLT-2-Inhibitor für 52 Wochen.</p> <p>Die Studie SURPASS-4 weist methodische Unsicherheiten auf. Aufgrund unterschiedlicher Therapieziele zwischen den Behandlungsgruppen mit einer strikten Insulin-Titration auf einen Nüchternblutzucker Wert von &lt; 100 mg/dl, der ausschließlich im Vergleichsarm vorgegeben war, ist insgesamt kein fairer Vergleich</p> |

Stellungnehmer: DDG, Deutsche Adipositas Gesellschaft, DGE, DGIM, D.A.CH- Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (Deutschland-Österreich-Schweiz), Forschergruppe Diabetes e.V. München

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--------------|--|--|
|              | <p><u>IQWiG Kritikpunkt: Nicht leitliniengerechte antidiabetische Therapie mit GLP-1RA oder SGLT-2i in SURPASS-6</u></p> <p>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</p> | <p>zwischen Interventions- und Kontrollarm gegeben. Auf Basis der Studie SURPASS-4 lassen sich daher keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe d1)</u></p> <p>Für Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensiviert Insulintherapie (ICT)).</li> </ul> <p>Es wurde eine Teilpopulation der Studie SURPASS-6 von Patientinnen und Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung vorgelegt. Verglichen wurde die Behandlung von Tirzepatid versus Insulin lispro, jeweils mit Insulin glargin mit oder ohne Metformin für 52 Wochen.</p> <p>Für Tirzepatid zeigen sich statistisch signifikante Vorteile gegenüber dem Vergleichsarm in der Morbidität beim Gesundheitszustand</p> |

Stellungnehmer: DDG, Deutsche Adipositas Gesellschaft, DGE, DGIM, D.A.CH- Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (Deutschland-Österreich-Schweiz), Forschergruppe Diabetes e.V. München

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--------------|---|--|
|              | <p>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 AMNOG 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.</p> | <p>(EQ-5D VAS), in der Lebensqualität beim Endpunkt SF-36 im psychischen Summenscore und bei den Nebenwirkungen in der Gesamtrate der SUE sowie bei der Vermeidung von schweren Hypoglykämien und nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien. Gleichzeitig traten statistisch signifikante Nachteile von Tirzepatid gegenüber dem Vergleichsarm bei den Nebenwirkungen beim Endpunkt Abbruch wegen UEs und bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) auf. Für die übrigen Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Insgesamt wird für Tirzepatid in der Patientengruppe d1 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.</p> <p><u>Patientengruppe d2)</u></p> <p>Für Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Eskalation der Insulintherapie: konventionelle Therapie (CT) bzw. intensivierete Insulintherapie (ICT), jeweils in</li> </ul> |

Stellungnehmer: DDG, Deutsche Adipositas Gesellschaft, DGE, DGIM, D.A.CH- Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (Deutschland-Österreich-Schweiz), Forschergruppe Diabetes e.V. München

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--------------|---|--|
|              | <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In der signifikant stärkeren HbA1c-Senkung durch Tirzepatid im Vergleich zur antidiabetischen zVT</li> <li>• einer deutlich höheren Rate an Diabetesremissionen mit einem HbA1c &lt;5,7%,</li> <li>• einem Vorteil bei der Sicherheit, d.h. Inzidenz von Hypoglykämien im Tirzepatid-Arm in der SURPASS-4 Studie, und</li> <li>• einem signifikant niedrigeren Insulinbedarf bei Tirzepatid-Therapie</li> <li>• sowie der ausgeprägten Gewichtsabnahme.</li> </ul> | <p style="text-align: center;">Kombination mit Metformin und Empagliflozin oder Dapagliflozin oder Liraglutid.</p> <p>Es wurde eine Teilpopulation der Studie SURPASS-6 von Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vorgelegt. Verglichen wurde die Behandlung von Tirzepatid versus Insulin lispro, jeweils mit Insulin glargin mit oder ohne Metformin für 52 Wochen.</p> <p>Gemäß Einschlusskriterien kamen keine Personen für die Studie infrage, die im Rahmen des vorherigen Insulinregimes zusätzlich eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-RA erhielten. Zudem waren in der Behandlungsphase grundsätzlich SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-RA nicht erlaubt. Dieses Vorgehen widerspricht den Leitlinienempfehlungen hinsichtlich der Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Auch gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie wird erwartet, dass dieses Patientenkollektiv eine Behandlung mit Empagliflozin, Dapagliflozin oder Liraglutid erhält. Auf Basis der Studie SURPASS-6 lassen sich daher für die Patientengruppe d2 keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> |

Stellungnehmer: DDG, Deutsche Adipositas Gesellschaft, DGE, DGIM, D.A.CH- Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislaferkrankungen e.V. (Deutschland-Österreich-Schweiz), Forschergruppe Diabetes e.V. München

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p><b>Zusammenfassung und Schlussfolgerung</b></p> <p>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 wird 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</p> |   |

Stellungnehmer: DDG, Deutsche Adipositas Gesellschaft, DGE, DGIM, D.A.CH- Gesellschaft Prävention von Herz-Kreislaferkrankungen e.V. (Deutschland-Österreich-Schweiz), Forschergruppe Diabetes e.V. München

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>missachten den Grundsatz, vorhandene Daten und vorhandene Evidenz bestmöglich auszuwerten und zu berücksichtigen.</p> <p>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.</p> |   |
|                 | <p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>  |   |

## Literaturverzeichnis

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](http://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](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf) [cited: 2024-02-27].

### 5.7 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer

|                   |  |
|-------------------|--|
| Datum             | 7. März 2024   |
| Stellungnahme zu  | Tirzepatid (Diabetes mellitus Typ 2), Nr. 1718, A23-112, Version 1.0, Stand: 07.02.2024  |
| Stellungnahme von | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> ) |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                |
|--|--|
| <p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Der Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) ist eine Stoffwechselerkrankung mit dem Leitbefund einer Hyperglykämie, die primär durch Insulinresistenz bedingt ist. Der zunächst relative Insulinmangel kann durch Abnahme der <math>\beta</math>-Zellfunktion in einen nahezu absoluten Insulinmangel übergehen. Die Entwicklung eines T2DM wird durch eine genetische Prädisposition, höheres Lebensalter und Lebensstilfaktoren begünstigt. Wichtige beeinflussbare Risikofaktoren sind Adipositas, hochkalorische Ernährung und Bewegungsmangel. Langfristig erhöht der T2DM das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mikroangiopathien. Neben der Gabe von Insulin stehen als Antidiabetika Metformin, Sulfonylharnstoffe, SGLT (Sodium-Glukose-Transporter)-2-Inhibitoren, GLP(Glucagon-like Peptide)-1-Rezeptoragonisten und DPP(Dipeptidylpeptidase)-4-Inhibitoren zur Verfügung.</p> <p><b><u>Arzneimittel</u></b></p> <p>Tirzepatid ist seit 15.09.2022 zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend eingestelltem T2DM als Ergänzung zu Diät und Bewegung. Bei Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegenüber Metformin kann Tirzepatid als Monotherapie angewendet werden.</p> <p>Tirzepatid ahmt wie Glutide die Wirkung von GLP-1 nach. Zusätzlich wirkt es auch am Rezeptor des GIP (Glucose dependent Insulinotropic Peptide). GLP-1 und GIP sind gastrointestinale Hormone, sogenannte Inkretine, die den Blutzuckerspiegel regulieren. Tirzepatid steigert glukoseabhängig die Insulinsekretion, senkt die Glukagonsekretion und erhöht die Glukoseaufnahme im Gewebe. Hierdurch sinkt bei Personen mit T2DM der Blutglukosespiegel. Tirzepatid führt außerdem – unabhängig von</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| dem Vorliegen eines T2DM – zu einer Gewichtsreduktion. Hierbei spielen vermutlich auch zentralnervöse Effekte und die verlangsamte Magenentleerung eine Rolle. |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile                           | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                 |            |                                |  |  |  |   |   |   |   |  |   |   |  |   |   |   |   |   |  |   |  |
|---|---|---|------------|--------------------------------|--|--|--|---|---|---|---|--|---|---|--|---|---|---|---|---|--|---|--|
| IQWiG<br>Dossier-<br>bewertung<br>S. I.20 | <p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Der Zusatznutzen von Tirzepatid wird bewertet bei Erwachsenen mit T2DM. Die Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tirzepatid</p> <table border="1" data-bbox="327 699 1200 1313"> <thead> <tr> <th data-bbox="327 699 450 767">Fragestellung</th> <th data-bbox="450 699 846 767">Indikation</th> <th data-bbox="846 699 1200 767">Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="327 767 450 836"></td> <td data-bbox="450 767 846 836">Erwachsene mit T2DM ohne ausreichende Blutzuckerkontrolle unter der bisherigen medikamentösen Therapie zusätzlich zu Diät und Bewegung</td> <td data-bbox="846 767 1200 836"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 836 450 932">1</td> <td data-bbox="450 836 846 932">Insulin-naiv, Vortherapie mit 1 AD, keine manifeste CV-Erkrankung</td> <td data-bbox="846 836 1200 932">Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff/Sitagliptin/Empagliflozin/Liraglutid</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 932 450 1027">2</td> <td data-bbox="450 932 846 1027">Insulin-naiv, Vortherapie mit 1 AD, mit manifester CV-Erkrankung</td> <td data-bbox="846 932 1200 1027">Metformin in Kombination mit Empagliflozin/Liraglutid/Dapagliflozin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 1027 450 1123">3</td> <td data-bbox="450 1027 846 1123">Insulin-naiv, Vortherapie mit 2 AD, keine Indikation für Insulintherapie keine manifeste CV-Erkrankung</td> <td data-bbox="846 1027 1200 1123">Metformin + Empagliflozin in Kombination mit Sitagliptin/Liraglutid</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 1123 450 1219">4</td> <td data-bbox="450 1123 846 1219">Insulin-naiv, Vortherapie mit 2 AD, keine Indikation für Insulintherapie mit manifester CV-Erkrankung</td> <td data-bbox="846 1123 1200 1219">Metformin + Liraglutid in Kombination mit Empagliflozin/Dapagliflozin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 1219 450 1313">5</td> <td data-bbox="450 1219 846 1313">Insulin-naiv, Vortherapie mit ≥ 2 AD, mit Indikation für Insulintherapie keine manifeste CV-Erkrankung</td> <td data-bbox="846 1219 1200 1313">Metformin in Kombination mit Humaninsulin</td> </tr> </tbody> </table> | Fragestellung   | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie |  | Erwachsene mit T2DM ohne ausreichende Blutzuckerkontrolle unter der bisherigen medikamentösen Therapie zusätzlich zu Diät und Bewegung |  | 1 | Insulin-naiv, Vortherapie mit 1 AD, keine manifeste CV-Erkrankung | Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff/Sitagliptin/Empagliflozin/Liraglutid | 2 | Insulin-naiv, Vortherapie mit 1 AD, mit manifester CV-Erkrankung | Metformin in Kombination mit Empagliflozin/Liraglutid/Dapagliflozin | 3 | Insulin-naiv, Vortherapie mit 2 AD, keine Indikation für Insulintherapie keine manifeste CV-Erkrankung | Metformin + Empagliflozin in Kombination mit Sitagliptin/Liraglutid | 4 | Insulin-naiv, Vortherapie mit 2 AD, keine Indikation für Insulintherapie mit manifester CV-Erkrankung | Metformin + Liraglutid in Kombination mit Empagliflozin/Dapagliflozin | 5 | Insulin-naiv, Vortherapie mit ≥ 2 AD, mit Indikation für Insulintherapie keine manifeste CV-Erkrankung | Metformin in Kombination mit Humaninsulin | <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li> <li>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</li> <li>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</li> </ol> |
| Fragestellung                             | Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie  |            |                                |  |  |  |   |   |   |   |  |   |   |  |   |   |   |   |   |  |   |  |
|   | Erwachsene mit T2DM ohne ausreichende Blutzuckerkontrolle unter der bisherigen medikamentösen Therapie zusätzlich zu Diät und Bewegung  |   |            |                                |  |  |  |   |   |   |   |  |   |   |  |   |   |   |   |   |  |   |  |
| 1   | Insulin-naiv, Vortherapie mit 1 AD, keine manifeste CV-Erkrankung   | Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff/Sitagliptin/Empagliflozin/Liraglutid |            |                                |  |  |  |   |   |   |   |  |   |   |  |   |   |   |   |   |  |   |  |
| 2   | Insulin-naiv, Vortherapie mit 1 AD, mit manifester CV-Erkrankung  | Metformin in Kombination mit Empagliflozin/Liraglutid/Dapagliflozin                 |            |                                |  |  |  |   |   |   |   |  |   |   |  |   |   |   |   |   |  |   |  |
| 3   | Insulin-naiv, Vortherapie mit 2 AD, keine Indikation für Insulintherapie keine manifeste CV-Erkrankung  | Metformin + Empagliflozin in Kombination mit Sitagliptin/Liraglutid                 |            |                                |  |  |  |   |   |   |   |  |   |   |  |   |   |   |   |   |  |   |  |
| 4   | Insulin-naiv, Vortherapie mit 2 AD, keine Indikation für Insulintherapie mit manifester CV-Erkrankung   | Metformin + Liraglutid in Kombination mit Empagliflozin/Dapagliflozin               |            |                                |  |  |  |   |   |   |   |  |   |   |  |   |   |   |   |   |  |   |  |
| 5   | Insulin-naiv, Vortherapie mit ≥ 2 AD, mit Indikation für Insulintherapie keine manifeste CV-Erkrankung  | Metformin in Kombination mit Humaninsulin   |            |                                |  |  |  |   |   |   |   |  |   |   |  |   |   |   |   |   |  |   |  |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung |  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |  |
|---|--|--|--|--|
|   | 6  | Insulin-naiv, Vortherapie mit $\geq 2$ AD, mit Indikation für Insulintherapie mit manifester CV-Erkrankung | Metformin + Humaninsulin in Kombination mit Empagliflozin/Dapagliflozin/Liraglutid   | <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden u.a. die Empfehlungen der nationalen Versorgungsleitlinie: Typ-2-Diabetes, Langfassung – Version 3.0 berücksichtigt.</p> |
|   | 7  | Insulin-erfahren, keine manifeste CV-Erkrankung  | Eskalation der Insulintherapie, ggf. + Metformin/Dulaglutid bzw. intensivierte Insulintherapie                             |  |
|   | 8  | Insulin-erfahren, mit manifester CV-Erkrankung   | Eskalation der Insulintherapie, ggf. + Metformin/Empagliflozin/Dapagliflozin/Liraglutid bzw. intensivierte Insulintherapie |  |
| <p>Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.<br/>CV-Erkrankung: kardiovaskuläre Erkrankung; AD: Antidiabetika; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2</p>   |  |  |  |  |
| <p>Aus Sicht der AkdÄ ist für den deutschen Versorgungskontext die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) T2DM maßgeblich (1). Diese empfiehlt eine individuelle Festlegung des HbA<sub>1c</sub>-Zielwertes in einem Korridor zwischen 6,5 % und 8,5 %. Basis der Therapie sind nicht medikamentöse Maßnahmen (körperliche Aktivität, Ernährungsumstellung). Die medikamentöse Therapie folgt laut NVL einem Stufenalgorithmus. Mittel der ersten Wahl ist Metformin. Abhängig von dem kardiovaskulären Risiko wird Metformin als Monotherapie (kein hohes kardiovaskuläres Risiko) oder in Kombination mit einem SGLT-2-Inhibitor oder GLP-1-Rezeptoragonisten (klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankung) empfohlen. Bei hohem Risiko, aber ohne klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankung soll gemeinsam mit dem Patienten oder der Patientin zwischen Mono- oder Kombinationstherapie entschieden werden. Wenn unter der initialen Therapie die HbA<sub>1c</sub>-</p> |  |  |  |  |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|--|
|   | <p>Zielwerte innerhalb von 3–6 Monaten nicht erreicht werden, soll die antidiabetische Therapie intensiviert werden. Bei der Eskalation mit Antidiabetika lässt die NVL einen größeren Spielraum als die durch den G-BA festgelegte ZVT. Laut NVL kommen grundsätzlich Sulfonylharnstoffe, SGLT-2-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten und DPP-4-Inhibitoren in Frage. Die Auswahl der Antidiabetika soll entsprechend ihrer Wirksamkeit auf individuell priorisierte Endpunkte erfolgen. Die Hinzunahme von Insulin wird im Allgemeinen erst nach Versagen von mindestens zwei anderen Antidiabetika erwogen. Bei kardiovaskulär vorerkrankten Patienten empfiehlt die Leitliniengruppe die Fortführung der initialen Therapie (Metformin + SGLT-2-Inhibitor/GLP-1-Rezeptoragonist) auch im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie, sofern die Kombinationstherapie gut verträglich ist.</p> |  |
| <p>IQWiG<br/>Dossier-<br/>bewertung<br/>S. 1.23–1.30,<br/>1.34–1.36</p> <p>Dossier pU<br/>Modul 4C<br/>S. 97–128</p> <p>Modul 4D<br/>S. 120–153</p> | <p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p>Das <b>SURPASS</b>-Studienprogramm untersuchte Tirzepatid bei Patienten mit T2DM in sechs globalen, randomisierten kontrollierten Studien (RTC). Verschiedene Tirzepatid-Zieldosen (5 mg, 10 mg und 15 mg einmal wöchentlich) wurden entweder doppelblind mit Placebo (SURPASS-1, SURPASS-5) oder offen mit Semaglutid (SURPASS-2), Basalinsulin (SURPASS-3, SURPASS-4) oder kurzwirksamen Insulin (SURPASS-6) verglichen. In der Studie SURPASS-1 erhielten die Teilnehmer neben der Studienmedikation keine medikamentöse Therapie des T2DM, in den übrigen SURPASS-Studien erfolgte begleitend eine Therapie mit Metformin (SURPASS-2), einer Kombination aus oralen Antidiabetika (SURPASS-3, SURPASS-4) oder Basalinsulin + Metformin (SURPASS-5, SURPASS-6). Das</p>   | <p><b><u>Studie SURPASS-4</u></b></p> <p>SURPASS-4 ist eine offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie mit 4 parallelen Behandlungsarmen. In der Studie wurde die Gabe von Tirzepatid (3 Arme, je 5 mg, 10 mg bzw. 15 mg pro Woche) versus Insulin glargin (1 Arm, U100), jeweils zusätzlich zur bisherigen oralen blutzuckersenkenden Therapie, verglichen. Die vergleichende Behandlungsphase dauerte in der Studie 52 Wochen mit einer variablen Behandlungsphase von Woche 52 bis Woche 104.</p> <p><b><u>Population der Studie SURPASS-4</u></b></p> <p>Gemäß Einschlusskriterien sollten die Patientinnen und Patienten trotz einer mindestens 3-monatigen Behandlung mit 1</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>IQWiG und der pharmazeutische Unternehmer (pU) stimmen darin überein, für die Nutzenbewertung Teilpopulationen der Studien SURPASS-4 (Fragestellung 6) und SURPASS-6 (Fragestellung 7/8) heranzuziehen. Beide Studien hatten eine randomisierte Behandlungsphase von 52 Wochen und untersuchten als primären Endpunkt die HbA<sub>1c</sub>-Senkung. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der gepoolten Tirzepatid-Arme herangezogen.</p> <p>Die Studie <b>SURPASS-4</b> untersuchte Patienten (n = 2002), die mit Metformin, SGLT-2-Inhibitoren und/oder Sulfonylharnstoffen vorbehandelt waren (Monotherapie oder Kombinationstherapie aus 2–3 dieser Antidiabetika). Hierunter musste der HbA<sub>1c</sub>-Wert bei Studieneinschluss zwischen 7,5 % und 10,5 % liegen. Tirzepatid wurde offen mit Insulin glargin verglichen. Die Insulindosis wurde entsprechend einem vorgegebenen Titrationsschema mit einem Nüchternblutzucker-Zielwert von &lt; 100 mg/dl angepasst. Die antidiabetische Vorbehandlung wurde begleitend fortgeführt und nur bei schwerer anhaltender Hyperglykämie angepasst. GLP-1-Rezeptoragonisten und DDP-4-Inhibitoren durften nicht eingesetzt werden.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wird eine Teilpopulation aus SURPASS-4 herangezogen, die entsprechend der durch den G-BA vorgegebenen ZVT eine Begleittherapie aus Metformin plus Empagliflozin oder Dapagliflozin erhielt (Tirzepatid-Arm: n = 107, Insulin glargin: n = 122). Das Durchschnittsalter dieser Population lag bei 62 Jahren. Männliche Patienten waren überrepräsentiert (70 % der Teilnehmer). Der durchschnittliche BMI (Body Mass Index)</p> | <p>bis 3 oralen Antidiabetika in stabiler Dosierung einen HbA<sub>1c</sub>-Wert im Bereich 7,5 % bis 10,5 % zu Studieneinschluss aufweisen und ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sowie einen BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> haben. Ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wurde operationalisiert als koronare Herzkrankheit; pAVK<sup>1</sup> oder zerebrovaskuläre Erkrankung, jeweils mit atherosklerotischer Genese; chronische Nierenerkrankung oder Herzinsuffizienz (NYHA<sup>2</sup> II – III) in Verbindung mit einem Alter von ≥ 50 Jahren. Ausschlusskriterien waren u.a. wie folgt definiert: Auftreten von Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von 2 Monaten vor Studieneinschluss, oder Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV.</p> <p>Nach den o.g. Ein- und Ausschlusskriterien wurden insgesamt 2 002 Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 in die 4 Behandlungsarme randomisiert zugeteilt (<i>ca. je 330 Personen pro Tirzepatid-Arm versus 1 005 Personen im Insulin glargin-Arm</i>). Als bisherige Vortherapie waren ausschließlich Metformin, SGLT-2-Inhibitoren und/oder Sulfonylharnstoffe erlaubt.</p> <p>Relevant für die frühe Nutzenbewertung ist die Teilpopulation der Erwachsenen, die als Vorbehandlung eine Kombinationstherapie bestehend aus Metformin und Empagliflozin bzw. Metformin und Dapagliflozin erhalten hatten. Daraus resultieren für die relevante Teilpopulation 107</p> |

<sup>1</sup> pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

<sup>2</sup> NYHA = New-York-Heart-Association-Klassen



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>betrug 33 kg/m<sup>2</sup> und der durchschnittliche HbA<sub>1c</sub>-Wert 8,4 %. Bei 88 % der Patienten im Interventionsarm und bei 90 % der Patienten im Vergleichsarm lag eine kardiovaskuläre Erkrankung vor.</p> <p>In der Studienpopulation von <b>SURPASS-6</b> lag der HbA<sub>1c</sub>-Wert bei Studieneinschluss zwischen 7,5 % und 11 % trotz einer Vorbehandlung mit einem Basalinsulin und bis zu zwei oralen Antidiabetika (Metformin, Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren). Die Studie verglich offen die Kombination aus Tirzepatid und Insulin glargin mit einer intensivierten Insulintherapie (Insulin glargin + Insulin lispro). Alle Patienten wurden auf Insulin glargin als Basalinsulin umgestellt und die Medikation mit Sulfonylharnstoffen und DPP-4-Inhibitoren beendet. Eine vorbestehende Therapie mit Metformin wurde weitergeführt. SGLT-2-Inhibitoren waren zusätzlich zur Studienmedikation nur als Notfalltherapie erlaubt. Die Titration von Insulin glargin erfolgte nach einem vorgegebenen Schema mit einem Nüchternblutzucker-Zielwert von 100–125 mg/dl.</p> <p>Für Fragestellung 7 der Nutzenbewertung wird die Teilpopulation ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung herangezogen (Tirzepatid-Arm: n = 584; Insulin-lispro-Arm: n = 587), für Fragestellung 8 die Teilpopulation mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (Tirzepatid-Arm: n = 133; Insulin-lispro-Arm: n = 124). Das Durchschnittsalter lag bei 58 Jahren (ohne kardiovaskuläre Erkrankung) bzw. 63 Jahren (mit kardiovaskulärer Erkrankung). Frauen und Männer waren etwa gleich häufig eingeschlossen. Der durchschnittliche BMI betrug 33 kg/m<sup>2</sup> und der durchschnittliche HbA<sub>1c</sub>-Wert 8,7 %. Die Mehrheit der Patienten (&gt; 80 %) erhielt Metformin.</p> | <p>Patientinnen und Patienten in den Interventionsarmen mit Tirzepatid gegenüber 122 Personen im Vergleichsarm mit Insulin glargin. Bei etwa 90 % der Studienteilnehmenden lag eine kardiovaskuläre Erkrankung vor.</p> <p><u>Studie SURPASS-6</u><br/>SURPASS 6 ist eine offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie mit 4 parallelen Behandlungsarmen. Die Studie untersucht den Vergleich von Tirzepatid (3 Arme, je 5 mg, 10 mg bzw. 15 mg pro Woche) jeweils in Kombination mit Insulin glargin und ggf. (±) Metformin gegenüber einer Kombination von Insulin glargin und Insulin lispro ± Metformin. Die Behandlungsphase dauerte 52 Wochen.</p> <p><u>Population der Studie SURPASS-6</u><br/>In die Studie SURPASS-6 wurden Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die trotz eines mindestens 90-tägigen Insulinregimes bestehend aus einem Basalinsulin in Kombination mit bis zu 2 oralen Antidiabetika (<i>Metformin, Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren</i>) einen HbA<sub>1c</sub>-Wert im Bereich von 7,5 % bis 11 % aufwiesen. Für einen Einschluss in die Studie musste zudem ein BMI von 23 bis 45 kg/m<sup>2</sup> vorliegen. Grundsätzlich konnten Erwachsene mit kardiovaskulären Erkrankungen oder hohem kardiovaskulärem Risiko teilnehmen. Explizit ausgeschlossen von der Studie waren Personen mit Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz im Zeitraum von 2 Monaten vor Einschluss, oder Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III oder IV.</p> |

| Seite,<br>Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|---|
|   |   | Insgesamt wurden 1 428 Personen in die Studie eingeschlossen und den 4 Behandlungsarmen randomisiert zugeteilt ( <i>ca. je 239 Personen pro Tirzepatid-Arm + Insulin glargin ± Metformin versus 711 Personen im Vergleichsarm mit Insulin glargin + Insulin lispro ± Metformin</i> ).   |
| <p>IQWiG<br/>Dossier-<br/>bewertung<br/>S. I.30–I.32,<br/>I.35–I.38</p> <p>Dossier pU<br/>Modul 4C<br/>S. 116–129</p> <p>Dossier pU<br/>Modul 4D<br/>S. 153–176</p> | <p><b><u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u></b></p> <p>Aus Sicht des IQWiG sind die Studien SURPASS-4 und SURPASS-6 aus folgenden Gründen für die Nutzenbewertung ungeeignet:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. In den Studien erfolgte nicht – wie in der NVL T2DM empfohlen – eine Anpassung der Medikation entsprechend individueller HbA<sub>1c</sub>-Therapieziele.</li> <li>2. Insulin glargin wurde insbesondere in der Studie SURPASS-4 nicht sachgerecht titriert: Die Titration zielte auf einen Nüchternblutzuckerwert &lt; 100 mg/dl (SURPASS-4) bzw. 100–125 mg/dl (SURPASS-6). Diese Zielwerte des Nüchternblutzuckers entsprechen nicht der Fachinformation (SURPASS-4) bzw. nicht einer individualisierten Behandlung (SURPASS-4, SURPASS-6). Entsprechend den Empfehlungen der NVL T2DM sind die HbA<sub>1c</sub>-Zielwerte individuell festzulegen und deshalb im Einzelfall auch höhere Nüchternblutzuckerwerte zu tolerieren.</li> <li>3. Eine Titration entsprechend bestimmter Nüchternblutzuckerwerte war nur für den Vergleichsarm vorgeschrieben, nicht für die Tirzepatid-Arme. Dadurch ist ein fairer Vergleich zwischen Intervention und Kontrolle nicht möglich, insbesondere hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien.</li> </ol> | <p><u>Patientengruppe c2)</u></p> <p>Die Studie SURPASS-4 weist methodische Unsicherheiten auf. Aufgrund unterschiedlicher Therapieziele zwischen den Behandlungsgruppen mit einer strikten Insulin-Titration auf einen Nüchternblutzucker Wert von &lt; 100 mg/dl, der ausschließlich im Vergleichsarm vorgegeben war, ist insgesamt kein fairer Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollarm gegeben. Auf Basis der Studie SURPASS-4 lassen sich daher keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe d1)</u></p> <p>Für Insulin-erfahrene Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, die mit ihrem bisherigen Insulinregime zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Eskalation der Insulintherapie (konventionelle Therapie (CT) ggf. + Metformin oder Dulaglutid bzw. intensivierete Insulintherapie (ICT)).</li> </ul> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p>4. Eine bestehende Indikation für die Insulintherapie war kein explizites Einschlusskriterium der Studie SURPASS-4. Deshalb ist es unsicher, ob die Studienpopulation mit der Zielpopulation in Fragestellung 6 übereinstimmt.</p> <p>5. Laut NVL T2DM sollen Patienten mit klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung initial eine Kombinationstherapie aus Metformin + SGLT-2-Inhibitor oder GLP-Rezeptoragonist erhalten. Bei Eskalation mit einem kurzwirksamen Insulin soll diese Kombinationstherapie laut NVL T2DM fortgeführt werden, wenn sie durch den Patienten gut vertragen wird. Teilnehmer von SURPASS-6 durften jedoch mindestens 90 Tage vor Studieneinschluss und während der Studienteilnahme keinen SGLT-2-Inhibitor oder GLP-Rezeptoragonisten erhalten. Kardiovaskulär vorerkrankte Studienteilnehmer waren somit nicht entsprechend den Empfehlungen der NVL T2DM behandelt worden.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass die Studien SURPASS-4 und SURPASS-6 ungeeignet sind für die Nutzenbewertung. Entscheidend ist dabei aus Sicht der AkdÄ die fehlende Beurteilbarkeit klinischer Endpunkte auf Basis dieser Studien. Die NVL T2DM empfiehlt eine Auswahl der Antidiabetika entsprechend individuell priorisierter Endpunkte. Für die meisten Patienten stellt die Verhinderung schwerer kardiovaskulärer, renaler und mikrovaskulärer Ereignisse ein übergeordnetes Therapieziel dar. Die für die Nutzenbewertung herangezogenen Teilpopulationen sind zu klein und die Studiendauer ist zu kurz, um einschätzen zu können, ob Tirzepatid Folgeschäden des T2DM effektiver verhindert als die ZVT. Zudem lassen sich aufgrund des gewählten Insulin-</p> | <p>Es wurde eine Teilpopulation der Studie SURPASS-6 von Patientinnen und Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung vorgelegt. Verglichen wurde die Behandlung von Tirzepatid versus Insulin lispro, jeweils mit Insulin glargin mit oder ohne Metformin für 52 Wochen.</p> <p>Für Tirzepatid zeigen sich statistisch signifikante Vorteile gegenüber dem Vergleichsarm in der Morbidität beim Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), in der Lebensqualität beim Endpunkt SF-36 im psychischen Summenscore und bei den Nebenwirkungen in der Gesamtrate der SUE sowie bei der Vermeidung von schweren Hypoglykämien und nicht schweren symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien. Gleichzeitig traten statistisch signifikante Nachteile von Tirzepatid gegenüber dem Vergleichsarm bei den Nebenwirkungen beim Endpunkt Abbruch wegen UEs und bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) auf. Für die übrigen Endpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><u>Patientengruppe d2)</u></p> <p>Es wurde eine Teilpopulation der Studie SURPASS-6 von Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vorgelegt. Verglichen wurde die Behandlung von</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | <p>Titrationsschemas auch das Sicherheitsprofil von Tirzepatid – insbesondere Hypoglykämien – nicht valide beurteilen.</p> | <p>Tirzepatid versus Insulin lispro, jeweils mit Insulin glargin mit oder ohne Metformin für 52 Wochen.</p> <p>Gemäß Einschlusskriterien kamen keine Personen für die Studie infrage, die im Rahmen des vorherigen Insulinregimes zusätzlich eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-RA erhielten. Zudem waren in der Behandlungsphase grundsätzlich SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-RA nicht erlaubt. Dieses Vorgehen widerspricht den Leitlinienempfehlungen hinsichtlich der Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Auch gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie wird erwartet, dass dieses Patientenkollektiv eine Behandlung mit Empagliflozin, Dapagliflozin oder Liraglutid erhält. Auf Basis der Studie SURPASS-6 lassen sich daher für die Patientengruppe d2 keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Insgesamt wird für Tirzepatid in der Patientengruppe d1 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |  |                  |  |                  |  |  |  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |   |
|---|--|---|--|------------------|--|------------------|--|--|--|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---|
| <p>Dossier pU<br/>Modul 4C<br/>S. 130–217</p> <p>Dossier pU<br/>Modul 4D<br/>S. 177–342</p> | <p><b>Endpunkte</b></p> <p>Die Studien SURPASS-4 und SURPASS-6 waren nicht ausreichend gepowert, um <b>kardiovaskuläre Endpunkte</b> zu untersuchen. Schwere kardiovaskuläre Ereignisse waren selten und in den Studienarmen ähnlich häufig (Tirzepatid vs. Kontrolle: SURPASS-4: 4,7 % vs. 4,9 %; SURPASS-6, ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung: 1,4 % vs. 1,7 %; SURPASS-6, mit kardiovaskulärer Vorerkrankung: 5,3 % vs. 4,0 %). Auch bezüglich <b>renalere Ereignisse</b> bestand kein Vorteil von Tirzepatid (kombinierter Endpunkt aus neu aufgetretener Makroalbuminurie oder Reduktion der eGFR um <math>\geq 40\%</math> gegenüber Baseline oder renaler Tod oder Nierenerkrankung im Endstadium).</p> <p>Unter Tirzepatid wurde der <b>HbA<sub>1c</sub>-Wert</b> bis Woche 52 durchschnittlich um etwa einen Prozentpunkt stärker gesenkt als unter Insulin glargin bzw. unter Insulin lispro. Das mittlere <b>Körpergewicht</b> sank unter Tirzepatid bis Woche 52 um 9–10 kg, während es unter Insulin glargin um gut 1 kg und unter Insulin lispro um etwa 3 kg anstieg. Patienten unter Tirzepatid wogen somit nach einem Jahr durchschnittlich 11–13 kg weniger als Patienten unter Insulin glargin bzw. unter Insulin lispro (siehe Tabelle 2).</p> <p>Tabelle 2: Effektivität von Tirzepatid in den Studien SURPASS-4 und SURPASS-6</p> <table border="1" data-bbox="331 1177 1189 1345"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">SURPASS-4<br/>(Teilpopulation<br/>Fragestellung 6)</th> <th colspan="2">SURPASS-6<br/>(Teilpopulation<br/>Fragestellung 7)</th> <th colspan="2">SURPASS-6<br/>(Teilpopulation<br/>Fragestellung 8)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>TRP<br/>(n = 107)</th> <th>BOT<br/>(n = 122)</th> <th>TRP<br/>(n = 584)</th> <th>ICT<br/>(n = 587)</th> <th>TRP<br/>(n = 132)</th> <th>ICT<br/>(n = 124)</th> </tr> </thead> </table> |   | SURPASS-4<br>(Teilpopulation<br>Fragestellung 6) |                  | SURPASS-6<br>(Teilpopulation<br>Fragestellung 7) |                  | SURPASS-6<br>(Teilpopulation<br>Fragestellung 8) |  |  | TRP<br>(n = 107) | BOT<br>(n = 122) | TRP<br>(n = 584) | ICT<br>(n = 587) | TRP<br>(n = 132) | ICT<br>(n = 124) | <p>Die Ausführungen zu den Endpunkten werden zur Kenntnis genommen.</p> |
|   | SURPASS-4<br>(Teilpopulation<br>Fragestellung 6)   |   | SURPASS-6<br>(Teilpopulation<br>Fragestellung 7) |                  | SURPASS-6<br>(Teilpopulation<br>Fragestellung 8) |                  |  |  |  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |   |
|   | TRP<br>(n = 107)   | BOT<br>(n = 122)                                    | TRP<br>(n = 584)                                 | ICT<br>(n = 587) | TRP<br>(n = 132)                                 | ICT<br>(n = 124) |  |  |  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  |                                     |      |                                      |      |                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |  |
|---|---|-------------------------------------|------|--------------------------------------|------|--------------------------------------|---|--|
|   | <b>Änderung HbA<sub>1c</sub> zu Woche 52 (%)</b>  | -2,3                                | -1,4 | -2,2                                 | -1,2 | -1,9                                 | -1,1  |  |
|   | Differenz (95 % CI)<br>p-Wert   | -0,9<br>(-1,1; -0,6)<br>p < 0,001   |      | -1,0<br>(-1,2; -0,9)<br>p < 0,001    |      | -0,8<br>(-1,1; -0,6)<br>p < 0,001    |   |  |
|   | <b>Änderung Körpergewicht zu Woche 52 (kg)</b>  | -9,7                                | 1,2  | -9,1                                 | 3,8  | -9,2                                 | 2,6   |  |
|   | Differenz (95 % CI)<br>p-Wert   | -10,9<br>(-12,8; -9,1)<br>p < 0,001 |      | -12,9<br>(-13,7; -12,1)<br>p < 0,001 |      | -11,7<br>(-13,2; -10,2)<br>p < 0,001 |   |  |
|   | BOT: Basalinsulin unterstützte orale Therapie, hier: Insulin glargin + Metformin + Empagliflozin oder Dapagliflozin; CI: Konfidenzintervall; ICT: intensivierte konventionelle Insulintherapie, hier: Insulin glargin + Insulin lispro; TRP: Tirzepatid |                                     |      |                                      |      |                                      |   |  |
| <p><b>Sicherheit</b></p> <p>Die Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse (UE) war unter Tirzepatid numerisch höher als unter Insulin glargin bzw. Insulin lispro. Insbesondere gastrointestinale Beschwerden (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen) waren unter Tirzepatid sehr häufig. Diese waren überwiegend mild bis moderat ausgeprägt mit einer medianen Dauer von drei Tagen. In der Studie SURPASS-6 führten UE unter Tirzepatid signifikant häufiger zum Behandlungsabbruch (ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung: 5,7 % vs. 2,7 %; mit kardiovaskulärer Vorerkrankung: 7,5 % vs. 0,8 %). Schwere UE traten unter Tirzepatid ähnlich häufig auf wie unter Insulin lispro (etwa 10 %), aber numerisch etwas häufiger im Vergleich zu Insulin glargin (SURPASS-4, Tirzepatid vs. Kontrolle: 16 % vs. 12 %). Das Risiko für Hypoglykämien im Vergleich zu Insulin glargin bzw. Insulin</p> |   |                                     |      |                                      |      |                                      |   |  |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>lispro lässt sich aufgrund des Studiendesigns (siehe oben) nicht beurteilen. In den Studien SURPASS-4 und SURPASS-6 traten keine Fälle von Pankreatitis und Schilddrüsenneoplasien auf.</p> <p><b>Diskussion</b></p> <p>Tirzepatid senkte den HbA<sub>1c</sub>-Wert signifikant stärker als Insulin glargin bzw. als eine intensivierete Insulintherapie mit Insulin lispro. Außerdem führte Tirzepatid zu einer klinisch relevanten Gewichtsreduktion bei der überwiegend adipösen Patientenpopulation (durchschnittlicher BMI bei Studienbeginn 33 kg/m<sup>2</sup>). Anhand der vorliegenden Studien lässt sich nicht beurteilen, ob Tirzepatid kardiovaskuläre und renale Komplikationen des T2DM verhindert. Die noch laufende Studie SURPASS-CVOT vergleicht die kardiovaskulären Ereignisraten unter Tirzepatid und Dulaglutid bei Erwachsenen mit T2DM und klinisch manifester kardiovaskulärer Erkrankung (2). Studienergebnisse werden frühestens ab Oktober 2024 erwartet.</p> <p>Das Nebenwirkungsspektrum von Tirzepatid entspricht weitgehend den bekannten unerwünschten Wirkungen von GLP-1-Agonisten. Gastrointestinale Beschwerden waren sehr häufig, insbesondere Übelkeit und Durchfall. Im Unterschied zu selektiven GLP-1-Agonisten stiegen in der gepoolten Analyse der EMA unter Tirzepatid nicht nur die Pankreasenzyme an, sondern dosisabhängig auch das Serumcalcitonin (0,9 % unter Tirzepatid 15 mg vs. keine Fälle unter Placebo) (3). Die Dauer der vorliegenden Studien ist zu kurz, um ein erhöhtes Risiko für Pankreas- und Schilddrüsenkarzinome auszuschließen.</p> | <p><u>Patientengruppe c2)</u></p> <p>Insgesamt ist festzustellen, dass die Studie SURPASS-4 deutliche methodische Unsicherheiten aufweist.</p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Therapieziele zwischen den Behandlungsgruppen mit einer strikten Insulin-Titration auf einen Nüchternblutzucker Wert von &lt; 100 mg/dl, der ausschließlich im Vergleichsarm vorgegeben war, ist kein fairer Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollarm gegeben. Auf Basis der Studie SURPASS-4 lassen sich daher keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten.</p> <p>Zusammengenommen ist die Studie SURPASS-4 daher nicht für die frühe Nutzenbewertung geeignet. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe d1)</u></p> <p>Insgesamt wird für Tirzepatid in der Patientengruppe d1 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.</p> <p><u>Patientengruppe d2)</u></p> <p>Es wurde eine Teilpopulation der Studie SURPASS-6 von Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vorgelegt. Verglichen wurde die Behandlung von</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 |  | <p>Tirzepatid versus Insulin lispro, jeweils mit Insulin glargin mit oder ohne Metformin für 52 Wochen.</p> <p>Gemäß Einschlusskriterien kamen keine Personen für die Studie infrage, die im Rahmen des vorherigen Insulinregimes zusätzlich eine Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren oder GLP-1-RA erhielten. Zudem waren in der Behandlungsphase grundsätzlich SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-RA nicht erlaubt. Dieses Vorgehen widerspricht den Leitlinienempfehlungen hinsichtlich der Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Auch gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie wird erwartet, dass dieses Patientenkollektiv eine Behandlung mit Empagliflozin, Dapagliflozin oder Liraglutid erhält. Auf Basis der Studie SURPASS-6 lassen sich daher für die Patientengruppe d2 keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Für die weiteren Patientenpopulationen a1, a2, b1, b2 und c1 ist der Zusatznutzen nicht belegt.</p> |



Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)          |
|-----------------|--|--|
|                 | <p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen bei allen Fragestellungen als nicht belegt an, da der pU keine geeigneten Daten vorlegen kann. Auch nach Einschätzung der AkdÄ ist es nicht möglich, anhand der vorliegenden Studiendaten den Stellenwert von Tirzepatid bei der Behandlung des T2DM zu beurteilen. Wie oben erläutert sind die Studien SURPASS-4 und SURPASS-6 aufgrund ihrer Größe und Dauer ungeeignet, kardiovaskuläre Ereignisse zu untersuchen. Zudem erfolgte die Titration von Insulin glargin (insbesondere SURPASS-4) und die Begleittherapie kardiovaskulär vorerkrankter Patienten (SURPASS-6) nicht leitliniengerecht.</p> |  |
|                 | <p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der Zusatznutzen von Tirzepatid bei der Behandlung von Erwachsenen mit T2DM nicht belegt ist.</p>   | <p>Die Einschätzung der AkdÄ wird zur Kenntnis genommen.</p> |

## Literatur

1. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung. Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes, Langfassung, Version 3.0: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/version-3> (letzter Zugriff: 27. Februar 2024). Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); 2023. (Keine Angabe).
2. Nicholls SJ, Bhatt DL, Buse JB, Del Prato S, Kahn SE, Lincoff AM et al. Comparison of tirzepatide and dulaglutide on major adverse cardiovascular events in participants with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: SURPASS-CVOT design and baseline characteristics. *Am Heart J* 2024; 267:1–11. doi: 10.1016/j.ahj.2023.09.007.
3. European Medicines Agency. Mounjaro® - Tirzepatid: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment report): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mounjaro-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mounjaro-epar-public-assessment-report_en.pdf) (Letzter Zugriff: 27. Februar 2024). London, 21. Juli; 2022 EMA/791310/2022, Prodecure No. EMEA/H/C/005620/0000.

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Tirzepatid**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 25. März 2024  
von 10.00 Uhr bis 11.12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Herr Dr. Kraus

Frau Dr. Nicolay

Herr Killer

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)**:

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldeter Teilnehmender der **Forscherguppe Diabetes e. V. München**:

Herr Prof. Dr. Hummel

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Dr. Klinge

Herr Prof. Dr. Müller

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH**:

Herr Hartmann

Frau Dr. Hannink

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**:

Frau Dr. Lucas

Frau Stürmlinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Karuza

Herr Dr. Bornholdt

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ohne Rücksicht auf die Karwoche machen wir hier unser Programm. Wir beginnen mit Tirzepatid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen. Es ist eine Markteinführung, die nach § 35 a zu beurteilen ist. Grundlage der heutigen Anhörung ist zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Lilly Deutschland GmbH und die Dossierbewertung des IQWiG vom 7. Februar dieses Jahres.

Wir haben Stellungnahmen dazu vom pharmazeutischen Unternehmer Lilly Deutschland, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, eine gemeinsame Stellungnahme von DDG, DAG, DGE, DGIM, von D•A•CH, der Gesellschaft für Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen e. V. und von der Forschungsgruppe Diabetes e. V. München sowie von anderen Herstellern, namentlich Novo Nordisk Pharma GmbH, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis Deutschland und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit überprüfen, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Lilly Deutschland müssten anwesend sein: Frau Professor Dr. Kretschmer, Herr Dr. Kraus, Frau Dr. Nicolay und Herr Killer, für die Deutsche Diabetes Gesellschaft Herr Professor Dr. Müller-Wieland, für die Forschergruppe Diabetes e. V. München Herr Professor Dr. Hummel, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Dr. Klinge und Herr Professor Dr. Müller – er fehlt noch –, für Novo Nordisk Pharma Herr Hartmann und Frau Dr. Hannink, für Boehringer Ingelheim Frau Dr. Lucas und Frau Stürmlinger, für Sanofi-Aventis Deutschland Herr Dr. Karuza und Herr Dr. Bornholdt sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist sonst noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Ich frage noch einmal nach Herrn Professor Dr. Müller. – Er ist noch nicht da.

Dann gebe ich Ihnen, Frau Kretschmer – Sie haben wahrscheinlich das große Los gezogen, die Gelegenheit, einzuführen und uns an Ihrer Stellungnahme teilhaben zu lassen. Danach würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Die entscheidende Frage, über die wir heute wahrscheinlich intensiv diskutieren müssen, ist die Frage, ob die Studie anzuschauen ist oder nicht. Sie haben das Wort, Frau Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Wie Sie gesagt haben, sind wir heute mit dem Wirkstoff Tirzepatid und der Zulassung für Diabetes Typ 2 bei Ihnen. Damit Sie die Gesichter mit Funktion und Namen zusammenbringen, stellen sich die Kollegen gleich selber vor. Dafür übergebe ich an meinen Kollegen, Herrn Killer.

**Herr Killer (Lilly Deutschland):** Guten Morgen zusammen! Jonas Killer ist mein Name. Ich arbeite im Bereich Market Access und war für die Erstellung des Nutzendossiers zuständig. Ich übergebe an meinen Kollegen, Herrn Dr. Kraus.

**Herr Dr. Kraus (Lilly Deutschland):** Guten Morgen! Mein Name ist Marius Kraus. Ich bin als Mediziner bei Lilly Deutschland tätig und habe im vorliegenden Dossier die medizinische Perspektive verantwortet und übergebe an meine Kollegin, Frau Dr. Nikolay.

**Frau Dr. Nicolay (Lilly Deutschland):** Guten Tag! Mein Name ist Claudia Nikolay. Ich bin verantwortlich für alle statistischen Fragen rund um die klinischen Studien und das eingereichte Dossier. Ich gebe zurück an Frau Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland):** Mein Name ist Beate Kretschmer. Ich leite die Abteilung Market Access. – Diabetes mellitus Typ 2 ist bekanntermaßen eine chronische Erkrankung, die, wenn sie zu spät erkannt und unzureichend behandelt wird, im späteren Verlauf mit multiplen Komorbiditäten verbunden ist. Langfristig kann dies zu Nierenversagen

mit Dialysepflicht, Erblindung und Amputation führen. Ursachen für den Diabetes Typ 2 sind vornehmlich Bewegungsmangel, verbunden mit einer hochkalorischen Ernährung. Bei einem Teil der Patienten ist eine genetische Prädisposition wahrscheinlich. Es kommt zu einer Insulinresistenz, die schnell fortschreitet und bisher selten umkehrbar ist.

Die medikamentösen Therapiealternativen für den Typ-2-Diabetes haben sich in den letzten zehn Jahren deutlich verbessert. Allerdings fehlen Medikamente, die das Potenzial haben, Werte von Stoffwechselgesunden herbeizuführen, ohne dabei ein substanzeigenes Hypoglykämie-Risiko zu besitzen und dabei zu einer relevanten Gewichtsreduktion zu führen. Nach den Leitlinien stehen die Reduktion der Blutzuckerwerte und die Gewichtsabnahme besonders im Fokus.

Mit Tirzepatid haben wir die Möglichkeit, genau diese Wirkung zu erreichen, da wir über GLP1 und GIP-Rezeptoren Wirkorte erreichen, die eine Schlüsselstellung im Stoffwechsel darstellen. Durch den dualen Wirkmechanismus kann ein bedeutsamer Unterschied in der Therapie erreicht werden. Insgesamt liegen sechs Studien für Tirzepatid vor. Die Ergebnisse gehen alle in die gleiche Richtung. Um die Wirkung für die Nutzenbewertung darzulegen, haben wir Ihnen Daten aus zwei der sechs Studien vorgelegt, und zwar die Daten aus der SURPASS-4- und der SURPASS-6-Studie. Bei diesen Studien handelt es sich um hochwertige Studien, die 2018 und 2020 auf der Grundlage der damals gültigen Leitlinie geplant und durchgeführt wurden. Mit der SURPASS-6-Studie waren wir 2020, vor Beginn der Studie, bei der G-BA-Beratung und haben sie auf der Basis des Feedbacks angepasst und gleich im Jahr 2020 gestartet.

Beide Studien konnten die Überlegenheit von Tirzepatid bei den Patienten nachweisen, die erstmals eine Insulintherapie benötigten oder für die eine intensiviertere Insulintherapie angezeigt war. Darüber hinaus erfüllen die Studien die Anforderungen des G-BA im Hinblick auf die Vergleichs- und Vortherapien vollständig. Der G-BA hatte für die Patienten mit initialer Insulintherapie, also die SURPASS-4-Studie, mindestens zwei orale Vortherapien gefordert und für Patienten mit intensivierter Insulintherapie, also die SURPASS-6-Studie, keine regelhafte Notwendigkeit von weiteren Antidiabetika gesehen. Trotzdem gab es keine Würdigung unserer Ergebnisse.

Auch liegt die Kritik vor, dass die Vorgaben der Nationalen Versorgungsleitlinie in den Studien nicht eingehalten wurden, insbesondere, dass es auf der Basis der Risikofaktoren der Patienten keine individualisierten Therapieziele in Form von HbA1c-Werten gab und diese nicht nachverfolgt wurden. Es steht also die Frage im Raum, ob gegebenenfalls Verzerrungen bestanden, die die Ergebnisse im Sinne von Tirzepatid beeinflusst haben.

Wir sehen die Kritik an unseren Studien als ungerechtfertigt an, und dafür gibt es mehrere Gründe. Erstens. Im Hinblick auf die Empfehlungen in der Nationalen Versorgungsleitlinie und die HbA1c-Werte ist es wichtig, festzuhalten, dass der HbA1c-Wert ein Abbild der mittleren und großen Konzentration über die Zeit ist. In der klinischen Praxis wird der individualisierte HbA1c-Wert anhand der Messung des Nüchternblutzuckers und durch die Wahl der Insulindosis entsprechend des Insulindosierungsschemas erreicht. Genau so sind wir in den beiden Studien vorgegangen.

Zweitens war aufgrund der Stoffwechsellage bezogen auf die Ausgangs-HbA1c-Werte und Nüchternblutzuckerwerte der Patienten eine erstmalige Insulin-Therapie bzw. eine intensiviertere Therapie angezeigt. In beiden Studien erforderten der Krankheitszustand und das Risikoprofil eine Therapieeskalation, und die Patienten kamen für die Studienmedikation infrage.

Drittens. Höhergradig multimorbide Patienten, Patienten mit einer geringen Lebenserwartung oder eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten waren entsprechend dem üblichen Vorgehen in klinischen Studien der Diabetologie ausgeschlossen.

Viertens. Auf der Basis der Arzt-Patienten-Gespräche vor dem Start der Studie wurde sichergestellt, dass nur Patienten therapiert wurden, die der Behandlung zugestimmt haben,

die der Belastung der Therapie gewachsen waren und die für das vorliegende Studienprotokoll inklusive der Insulintitration klinisch geeignet waren.

Fünftens entsprach das Titrationsschema in der SURPASS-6 den Vorgaben der G-BA-Beratung und wurde abweichend vom ursprünglich eingereichten Studienprotokoll auf die Werte der Leitlinien wie vom G-BA und vom BfArM empfohlen angepasst.

Sechstens lagen die tatsächlichen Mittelwerte der Nüchternblutzuckerwerte im Studienverlauf in der SURPASS-4 und der SURPASS-6 in dem von den Leitlinien geforderten Korridor von 100 bis 125 Milligramm pro Deziliter.

Siebtens ist davon auszugehen, dass sich die Eignung der Patienten für die Studien bei einer Studiendauer von 52 Wochen nicht relevant geändert hat und damit eine grundsätzlich andere Therapie notwendig geworden wäre.

In den Studien wurde darüber hinaus per Protokoll alles getan, um ein patientenindividuelles Vorgehen zu ermöglichen. Sowohl in der SURPASS-4 als auch in der SURPASS-6 waren dies erstens klare Beschreibungen und Anweisungen für die Ärzte und Patienten zum Insulinmanagement. Das Protokoll sah hier vor, dass von den Vorgaben abgewichen werden konnte, wenn es von den Patienten oder vom Studienzentrum als angemessen erachtet wurde.

Zweitens sollten die Patienten die Insulindosierung und deren Anpassung dokumentieren und bei Unsicherheiten das Studienzentrum kontaktieren.

Drittens konnten Abweichungen vom Insulintitrationsschema auf der Basis der erhobenen klinischen Parameter inklusive des Hypoglykämie-Risikos im gesamten Studienverlauf erfolgen.

Viertens konnte die Insulintherapie unterbrochen oder sogar ganz abgesetzt werden, wenn es nach Bewertung der klinischen Parameter notwendig oder möglich war.

Alle diese Aspekte zeigen, dass Patienten auf der Basis ihrer individuellen Bedürfnisse und konform zu den Vorgaben der Nationalen Versorgungsleitlinie behandelt wurden. Dies hatte in den Studien die Konsequenz, dass es zahlreiche Abweichungen vom Insulindosierungsschema durch Arzt- und Patientenentscheidungen gab, die entsprechend dokumentiert wurden. Außerdem lagen während und am Ende der 52-wöchigen Studie die HbA1c-Werte breit gestreut über dem Zielkorridor der Versorgungsleitlinie vor.

Was zeigen die Ergebnisse der SURPASS-4- und der SURPASS-6-Studie? In beiden Studien konnten wir statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Tirzepatid gegenüber den Insulintherapien nachweisen, und zwar bei folgenden Endpunkten: Erstens signifikant weniger symptomatisch bestätigte schwere und nicht schwere Hypoglykämien. Diese traten sowohl bei hohen als auch bei niedrigen Nüchternblutzuckerwerten auf. Zweitens Nachweis eines verbesserten und klinisch relevanten Gesundheitszustands und eine verbesserte Lebensqualität. Drittens bisher unerreichte HbA1c-Wertreduktionen mit dem Potenzial, Patienten in den Bereich von Stoffwechselgesunden zu drängen. Viertens erstmalig die Reduktion des Körpergewichts im zweistelligen Prozentbereich und das bei einem Sicherheitsprofil, das mit dem der GLP-Agonisten vergleichbar ist und mit dem in der täglichen Praxis mittlerweile geübt umgegangen wird. Insgesamt sind die Ergebnisse von außerordentlicher Bedeutung für die Patienten und entsprechen den Forderungen der Nationalen Versorgungsleitlinie, der DDG-Praxisleitlinie und den internationalen Leitlinien.

Zusammenfassend stellen wir fest, die Studien SURPASS-4 und SURPASS-6 erfüllen die Kriterien, die unter anderem die Nationale Versorgungsleitlinie für diese Patienten fordert, und sie bilden außerdem die Versorgungsrealität ab. Die Individualisierung in den Studien war durch ein flexibles Studienprotokoll möglich. Dies zeigt sich in den Ergebnissen zu den HbA1c-Verläufen über die Studie hinweg. Wenn Hyperglykämien auftraten, dann sowohl bei niedrigen als auch bei höheren Nüchternblutzuckerwerten. Es ist daher sehr

unwahrscheinlich, dass die Vorteile von Tirzepatid bei diesem Endpunkt in einem Zusammenhang mit dem Insulindosierungsschema stehen, erzielt Tirzepatid bisher unerreichte glykämische Kontrolle, eine Gewichtsreduktion im zweistelligen Prozentbereich ohne substanz eigenes Hyperglykämie-Risiko und das bei einer verbesserten Lebensqualität. Damit sind die vorliegenden Studiendaten vollumfänglich zu berücksichtigen, und die klinisch bedeutsamen Vorteile rechtfertigen einen beträchtlichen Zusatznutzen in allen drei Anwendungsgebieten. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, für diese Einführung. Ich stelle zunächst für das Protokoll fest, dass Herr Professor Müller von der AkdÄ seit 10:08 Uhr zugeschaltet ist. – Meine ersten Fragen gehen an die Kliniker, weil es – ich sagte es eingangs – um die Frage geht, ob und welche Relevanz aus der Vierer- und Sechser-Studie überhaupt abzuleiten ist, und Sie haben dazu in Ihren Stellungnahmen Position bezogen. Erste Frage: Gemäß der NVL sollen individualisierte Therapieziele für den HbA1c-Wert vereinbart werden. Wurde dies nach Ihrer Einschätzung in den vorliegenden Studien umgesetzt? Hier hat man einen Score zugrunde gelegt, und das ist eine Frage, die vom IQWiG kritisch gesehen wurde.

Dann wurde in den Studien eine strikte Insulintitration auf einen vorgegebenen Nüchternblutzucker-Zielwert festgelegt. Wie schätzen Sie dieses Vorgehen ein? Auch das ist kritisiert worden. Dritter Punkt: Wie ist die Evidenz der Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen zu beurteilen, die vor dem Beginn einer Insulintherapie noch keine vorangegangene Behandlung mit einem SGLT2-Hemmer oder einem GLP1-Agonisten erhalten haben? Soll bei diesen Patienten im Rahmen der Eskalation zu einer ICT eine Behandlung mit SGLT2 oder GLP1 neu begonnen werden? Ist das der Standard, wie Sie ihn definieren würden? – Das wäre das erste Paket, das ich als Frage an die Kliniker richten würde. Wer möchte dazu etwas sagen? – Ich sehe die Kliniker nicht vor mir. Sie müssten sich im Chat bemerkbar machen. Herr Dr. Klinge von der AkdÄ, bitte.

**Herr Dr. Klinge (AkdÄ):** Ich habe es nicht geschafft, elektronisch die Hand zu heben. Zu Ihren drei Fragen: Natürlich gibt es in den Studien keine individuelle Berücksichtigung von HbA1c-Therapiezielen. Ich finde das aber auch in klinischen Prüfungen ausgesprochen kompliziert. Es ist sicherlich sehr schwierig, ein individuelles HbA1c-Ziel in solchen Studien zu parametrisieren. Von daher kann ich sowohl die Kritik des IQWiG nachvollziehen, wüsste aber gleichzeitig nicht, wie es technisch umsetzbar ist. Das ist nicht das größte Problem an dieser Stelle.

Die Zielwerte für die Nüchternblutzuckerwerte, die Titrationsschemata für das, was ich in meiner klinischen Tätigkeit regelmäßig mache, sind viel zu niedrig. Wir titrieren nicht auf so niedrige Nüchternblutzuckerwerte. Das führt sicherlich zu einer deutlichen Zunahme von Unterzuckerungen und wäre etwas, was wir insbesondere bei kardiovaskulär vorerkrankten Patienten im klinischen Alltag sicherlich nicht tun würden.

Zu Ihrer dritten Frage, der Evidenz zum Thema kardiovaskuläres Risiko: Ich denke, dass der Einsatz des SGLT2-Inhibitors bei Patienten mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung schon einige Zeit lang Standard ist, sodass wir Patienten mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung primär auf jeden Fall zusätzlich mit einem SGLT2-Inhibitor behandelt würden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Klinge. Wer möchte sonst noch etwas sagen? – Ich sehe niemanden. Sie müssten sich mit dem X melden. Ich sehe jetzt Herrn Dr. Kraus.

**Herr Dr. Kraus (Lilly Deutschland):** Ich möchte bezüglich der patientenindividuellen HbA1c-Ziele ergänzend hinzufügen, wir hätten aus unserer Sicht auch nicht erwartet, wenn es HbA1c-patientenindividuelle Vorgaben gegeben hätte, dass die Ergebnisse grundlegend anders ausgeschaut hätten. Wir haben gesehen, es ist über einen sehr breiten HbA1c-Korridor



verteilt. Insofern bildet das die klinische Realität ab. Bezüglich der Insulintitration vertreten wir die Position, dass die DDG-Praxisempfehlung hier für Menschen mit Typ-2-Diabetes durchaus einen Korridor von 100 bis 125 Milligramm pro Deziliter Nüchternblutzuckerwert als Titrationsziel vorgibt. Zu dem dritten Punkt bezüglich der SGLT2-Inhibitoren bzw. der GLP1-Rezeptor-Agonisten: Wir haben hier die vorliegende zVT für die Zielpopulation umgesetzt. Darüber hinaus ist in der Nationalen Versorgungsleitlinie an der Stelle aus unserer Sicht die Evidenz nicht eindeutig. Die Leitlinien-Kommission gibt hier in der Kombination mit Insulintherapie eine mögliche Interpolierbarkeit der Ergebnisse aus den kardiovaskulären Outcome-Trials für SGLT2-Inhibitoren und GLP1-Rezeptor-Agonisten an.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland):** Herr Hecken, wir haben ein technisches Problem. Ich versuchte, im Chat ein X zu setzen. Da bekam ich die Nachricht, „Ihre Nachricht kann nicht gesendet werden“.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich bin auch etwas irritiert. Ich frage jetzt einmal ab, weil ich die Leute teilweise nicht sehe. Herr Klinge hat sich noch einmal gemeldet. Dann würde ich Herrn Müller-Wieland und Herrn Hummel ansprechen, weil ich von denen auch kein X sehe und die Bilder nicht habe. Ich weiß nicht, ob sie mittlerweile rausgeflogen sind. In der Namensliste sehe ich sie auch nicht mehr. Herr Dr. Klinge von der AkdÄ.

**Herr Dr. Klinge (AkdÄ):** Nur eine kurze Anmerkung zum letzten Punkt, zu der Frage, was die NVL zum Thema SGLT2-Inhibitoren sagt: Das sagt die NVL anders als das, was Sie gerade geschildert haben. Sie sagt eindeutig, bei Patienten, die bisher keine medikamentöse Therapie hatten und eine kardiovaskuläre Vorerkrankung haben, ist die S-Therapie Metformin plus ein SGLT2-Inhibitor oder ein GLP1-Analogon. Das ist im Therapiealgorithmus eindeutig hinterlegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Jetzt Herr Kraus dazu, und danach würde ich Herrn Müller-Wieland und Herrn Hummel fragen.

**Herr Dr. Kraus (Lilly Deutschland):** Zur Präzisierung: Ich hatte mich auf die die Fortführung der entsprechenden SGLT2-Inhibitor- oder GLP1-Rezeptor-Therapie bei Aufnahme der zVT bezogen und nicht auf die initiale Dosierung dieser Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Ich frage einmal in die Runde: Herr Müller-Wieland, Herr Hummel oder Herr Professor Müller, haben Sie Ergänzungen dazu, weil ich jetzt die Kliniker gefragt hatte? – Herr Müller-Wieland, bitte. Jetzt sehe ich Sie auch.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Es tut mir leid, ich hatte auch technische Probleme und habe nicht ganz so viel mitbekommen. Deshalb kann ich nicht ganz den Anknüpfungspunkt ergänzen, aber vielen Dank für die Frage. Ich würde dazu drei, vier Anmerkungen machen. Das eine ist vielleicht vom Ausgangspunkt her, dass zumindest die Europäische und amerikanische Diabetesgesellschaft die Therapie des Typ-2-Diabetes – Ich denke, da haben wir auch nationalen Konsens. Ich halte es für wichtig, dass wir in vier therapeutischen Strategien und zwar parallel versorgen und adressieren; einmal die kardiovaskuläre Risikofaktoreinstellung, dann die Therapie bei sehr hohen oder manifesten ASCVD oder atherosklerotisch kardiovaskulärer Erkrankung und/oder renalem Risiko, dann die Strategie der optimalen Blutzuckersenkung und – ich glaube, das ist jetzt wichtig – begleitend beim Typ-2-Diabetes bei den verschiedenen Therapien auch die weitere Gewichtsreduktion auszunutzen.

Das bedeutet insgesamt bei der Entwicklung, die wir alle kennen, dass die Indikation zur Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes – und ich glaube, da gibt es auch einen Konsens – deutlich nach hinten rutscht, also in dem Sinne, dass es die letzte und nicht wie früher eine der frühen therapeutischen Optionen ist und dass insgesamt, wir sprechen jetzt über Blutzuckersenkung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die GLP1-Rezeptoragonisten – Jetzt haben wir mit Tirzepatid einen neuen ergänzenden Koagonisten, und das zeigen auch die Studien, einmal die Hyperglykämie-Sicherheit vom Wirkmechanismus her und auch den Daten, über die man sie nachvollziehen kann, dass die die Insulintherapie grundsätzlich nach

hinten rutscht und wir Gewichts- oder ich sage einmal HbA1c-unabhängige gewichtsreduzierende Effekte haben. Das ist klinisch relevant, und das Studienprogramm, die Gewichtsreduktion, die HbA1c-Senkung haben die Hypoglykämie-Sicherheit gezeigt und auch gezeigt, was relevant ist, die signifikante Verbesserung der Lebensqualität.

Jetzt zu den zwei spezifischen Themen, die diskutiert wurden, zum einen das Thema Zielkorridor: Aus unserer Sicht ist der Zielkorridor, auch wenn er sich der Nationalen Versorgungsleitlinie wiederfindet, eine Rahmgebung, und die Rahmgebung hat historische Diskussionen des Zielkorridors. Ich bin mir sicher, dass Herr Klinge, auch wenn ich ihn nicht gehört habe, darauf eingegangen ist, damals auf die ACCORD-Studie und weitere, aber das Thema nivelliert sich. Man muss klar sagen, der Zielkorridor war implementiert als nicht evidenzbasiert, sondern als eine Sicherheitsmaßnahme bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, damit sie nicht eventuell an eine Hypoglykämie kommen und dieser Zusammenhang Hypoglykämie und potenzielle Erhöhung kardiovaskuläres Risiko, unabhängig davon, dass der im Übrigen nicht so belegt ist, wie man immer meint.

Das heißt, wenn wir jetzt günstigerweise Therapiestrategien haben, die vom Wirkmechanismus her Hypoglykämie-sicher sind, ist der Zielkorridor sicherlich zu relativieren. Das zeigen die internationalen Empfehlungen, gerade auch bei den jüngeren Menschen mit Typ-2-Diabetes. Das heißt, den Zielkorridor würden wir nicht als eine verbindliche Vorgabe machen, sondern patientenindividualisiert heißt, wenn man Hypoglykämie-sichere Therapiestrategien anregt, würden wir uns dem durchaus anschließen.

Zweiter Punkt, weil die Insulinindikation bei SURPASS-4 kritisiert worden ist: Bei SURPASS-4 muss man sagen, der mittlere HbA1c lag bei Einschluss um die 8,5 Prozent. Das entspricht einer indirekten mittleren Plasma-Glucose-Konstellation um die 180 bis 200, manchmal auch etwas darüber, es ist ein Mittelwert von Blutzuckerwerten. Das heißt, hier besteht ein Konsens, dass eine Indikation gegeben wäre und deshalb ist die Indikation, zu sagen, hier erst den neuen GLP1-Tirzepatid-Agonisten zu probieren, dass nicht die Indikation einer Insulintherapie, die aus unserer Sicht besteht, nicht hinterfragt werden sollte. Lange Rede und kurzer Sinn: Wir halten SURPASS-6 für die Fragestellung 7 und 8 und SURPASS-4 für die Fragestellung 6 auf jeden Fall für beurteilungswürdig. Das ist ein Thema, das wir ab und zu schon hatten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Müller-Wieland. Jetzt habe ich Herrn Professor Müller von der AkdÄ, dann hat sich Frau Kretschmer gemeldet, nur damit Sie sehen, dass ich Sie registriert habe. Danach kommt Frau Keuntje von der KBV, die sich mit einer Frage gemeldet hat. Wir sind jetzt noch beim Abarbeiten der Eingangsfrage. Herr Professor Müller von der AkdÄ, danach Frau Professor Kretschmer. Herr Professor Müller? Hallo? – Er hört mich nicht. Herr Professor Müller? – Dann würde ich Frau Professor Kretschmer vorziehen. Frau Kretschmer, hören Sie mich?

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland):** Ich höre Sie. Aber wie gesagt, ich kann immer noch keine Nachricht senden. Ich werde meine Hand heben, wenn ich etwas sagen möchte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe Sie gesehen.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland):** Vielleicht ergänzend zu dem, was Herr Klinge gesagt hat: Es klang ein wenig durch, dass das Titrationsschema in der Population zu c2, das ist die Fragestellung 6 bei der SURPASS-4, zu niedrig angesetzt war. Dazu ist zu sagen, dass wir aufgrund der Flexibilisierung des Protokolls genau das erreicht haben, dass die Patienten, wenn sie meinten, sie müssten das tun, aufgrund von eigener Entscheidung und auch die Studienärzte im Studienzentrum von dem Titrationsschema abweichen konnten. Wenn man sich die mittleren Werte anschaut, die in der Studie im Verlauf waren, dann muss man sagen, lagen die genau im Korridor von 100 bis 125. Ich habe die Zahl gerade nicht präsent, meine Kollegen schauen noch einmal nach. Das waren die 107 und die 115 Milligramm pro Deziliter in der SURPASS-4.

Das heißt, die Abweichungen, die individuell durchgeführt wurden, führten dazu, dass innerhalb der Studie Patienten in unterschiedlichen Korridoren lagen. Eine Zahl lag unter 100, aber wir haben eine breite Streuung unter 100, 100 bis 115 oder 125 und über 125, so sind die Daten verfügbar und an die Stellungnahme angeheftet. Dort gab es eine gute Verteilung der Patienten über alle Korridore hinweg. Damit ist ein straffes Titrationsschema, wie es kritisiert wurde, hier nicht umgesetzt worden.

Ein weiterer wichtiger Punkt, auch von Ihnen genannt, war die Erwähnung, es hätte SGLT2 oder GLP1 vorher gegeben werden sollen. Die Studie war 2018 geplant. Da sah die Welt noch etwas anders aus. Die Studie wurde auch abgeschlossen, bevor sich die Welt noch weitergedreht hat, und die Evidenzlage ist so, wie sie ist. Wir haben auch festgestellt, dass, wenn man sich die Daten, die Realität anschaut, dass heutzutage bei erstmalig insulinisierten Patienten in der Versorgungsrealität SGLT2 und GLP1-Agonisten so noch nicht angekommen sind. Wir haben noch keine 90-prozentige Durchdringung, von 100 reden wir gar nicht, sodass wir mit der Studie, 2018 geplant, Titrationsschema, reelles Titrationsschema, wie die NVL oder die Praxisleitlinie gefordert hat, und der Verwendung absolut noch dem Versorgungsstandard entsprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Kretschmer. Jetzt habe ich Herrn Professor Hummel, der die Hand gehoben hat, dann Frau Keuntje und das IQWiG. Bitte schön, Herr Professor Hummel.

**Herr Prof. Dr. Hummel (Forschergruppe Diabetes e. V. München):** Ich will nur ganz kurz etwas sagen. Erstens möchte ich alles unterstreichen, was der Herr Müller-Wieland gesagt hat. Ich sehe das absolut genauso. Ich wollte eine kleine Sache zu dem Titrationsschema sagen. 100 bis 125 ist sicher nicht zu niedrig gesehen. Wir streben im Alltag, wenn es möglich ist, durchaus auch Nüchternblutzuckerwerte von unter 100 an. Wir wissen, jeder Gesunde hat einen Nüchternblutzuckerwert unter 100. Wir wissen auch, dass die Insulinsekretionsantwort besser wird, wenn der Nüchternblutzuckerwert gut ist. Natürlich mussten wir das individualisieren, was im Rahmen dieser Studie möglich war. Aber 100 bis 125 ist definitiv der in der Realität sinnvolle Zielbereich für Nüchternblutzuckerwert. Den höher zu setzen, würde ich fast als Behandlungsfehler sehen. – Das ist nur ein kleines Statement zu dem Punkt Titrationsschema.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Hummel. Jetzt habe ich Frau Keuntje von der KBV, dann Frau Seay vom IQWiG und eine Wortmeldung von Herrn Klinge. Den würde ich dann ans Ende nehmen. Zunächst Frau Keuntje, KBV.

**Frau Keuntje:** Vielen Dank, Herr Professor Hummel. Das beantwortet schon meine erste Frage, die ich stellen wollte, ob Nüchternblutzuckerwerte in der Praxis auch unter 100 üblich sein können. Aber wie Sie gerade ausgeführt haben, ist es durchaus üblich, dass Patienten auch auf unter 100 eingestellt werden können. Damit ist meine erste Frage beantwortet.

Bei der zweiten Frage geht es um die Insulintherapie, wann eine Insulintherapie in der Praxis üblicherweise induziert ist. Ist es tatsächlich so, dass drei orale Antidiabetika im Vorfeld angewendet werden müssen, oder es ist auch üblich, dass man, sofern man zwei orale Antidiabetika kombiniert, zu dem Schluss kommen kann, dass danach, wenn die Zielwerte nicht erreicht werden können, zusätzlich auf Insulin eingestellt wird?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Ich sehe, Herr Professor Hummel, Sie haben die Hand noch oder wieder oben. Dann würde ich Ihnen gleich das Wort geben, dann Herr Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Hummel (Forschergruppe Diabetes e. V. München):** Ich habe sie, glaube ich, noch oben. Ich habe mich jetzt nicht gemeldet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das müssen Sie wissen.

**Herr Prof. Dr. Hummel (Forschergruppe Diabetes e. V. München):** Kein Problem. Die Hand geht bei mir nicht mehr herunter, wenn ich draufdrücke. Jetzt ist sie unten. – Zu Ihrer Frage:

Natürlich kann man auch bei zwei OAD auf Insulin umschwenken. Es hängt von vielen, auch klinischen Kriterien ab, ob wir denken, dass ein Patient Insulin braucht. Zum Beispiel, wenn das klinische Zeichen ist, dass ein Patient Gewicht abnimmt, dann ist es immer ein Hinweis darauf, dass ein Insulinbedarf besteht, unabhängig von der Zahl der Medikamente. Das ist nicht das alleinige Kriterium, das im Alltag eine Rolle spielt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Keine weitere Ergänzung dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Klinge.

**Herr Dr. Klinge (AkdÄ):** Lieber Herr Hummel, ich würde es einmal so sagen: Jetzt zu sagen, es sei ein Behandlungsfehler, wenn man Zielwerte von Nüchternblutzuckerwerten anstrebt, die nicht 100 bis 120 sind, finde ich schon eine relativ deutliche Aussage. Ich glaube, wenn wir in der klinischen Praxis, hier in den Praxen, die Patienten auf Nüchternblutzuckerwerte von 100 titrieren, erzeugen wir viele Unterzuckerungen, und deshalb tun wir das nicht. Es sind unterschiedliche Welten unterwegs. Ich weiß, dass andere Menschen das anders machen. Aber ich glaube, man muss einmal darstellen, dass die Welt nicht einzig aus Diabetologen besteht, die Nüchternblutzuckerwerte von 100 erzielen wollen. Das ist kein einheitliches Bild, das für die gesamte Republik und die Behandlung gilt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. Dann nehmen wir das so zur Kenntnis. Frau Keuntje, ist Ihre Frage beantwortet, oder haben Sie eine weitere Frage?

**Frau Keuntje:** Ich nehme mit, zwei orale Antidiabetika, abhängig von weiteren patientenindividuellen Kriterien können durchaus ausreichen, um auf Insulin einzustellen. Vielen Dank. Das ist damit beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Dann habe ich Frau Seay vom IQWiG. Bitte schön, Frau Seay.

**Frau Seay:** Guten Morgen! Ich möchte zunächst gerne zu unserem zentralen Kritikpunkt ausführen, und zwar, dass in beiden Studien vorab keine patientenindividuellen Therapieziele festgelegt wurden. Laut Leitlinien ist dies einfach der Standard in der Behandlung des Typ-2-Diabetes und hat einen hohen Stellenwert. Dabei werden gemäß Leitlinien patientenindividuell-, funktions- und krankheitsbezogene Therapieziele in den Blick genommen. Das umfasst also weit mehr als den HbA1c-Wert. Mit der Neufassung der NVL 2023 haben diese patientenindividuellen Therapieziele ein deutlich höheres Gewicht erhalten, und das muss sich in den Studien widerspiegeln, muss berücksichtigt werden. Stattdessen wurde in den vorgelegten Studien jeweils ein relativ starrer Zielblutzuckerwert vorgegeben, kleiner 125, kleiner 100, und in der SURPASS-4 war das auch nur im Vergleichsarm. Da haben wir also zusätzlich einen unfairen Vergleich.

Die in den Studien vorhandene Möglichkeit zur Therapieanpassung, um auf Hypoglykämien infolge der festen Titrationsschemata zu reagieren, kann eine partizipative Festlegung patientenindividueller Therapieziele a priori nicht ersetzen. Zu dem in den Stellungnahmen geäußerten Argument, das IQWiG habe sein Vorgehen gegenüber früheren Verfahren geändert, dass Therapieziele nicht patientenindividuell festgelegt wurden, haben wir schon in früheren Verfahren kritisiert. Ich nenne hier Dulaglutid oder Ertugliflozin. Diese Kritik findet sich auch in den entsprechenden Tragenden Gründen wieder.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die fehlende Festlegung patientenindividueller HbA1c-Therapieziele nachträglich nicht mehr korrigiert werden kann. Vielmehr handelt es sich hier um ein grundsätzliches Designproblem der vorliegenden Studien.

Ich komme jetzt zu meiner nächsten Frage, zunächst zu der Studie SURPASS-4: Wir haben in der Dosierbewertung beschrieben, dass es für die Patientinnen und Patienten der vorgelegten Teilpopulation, das waren also Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die bisher mit zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln vorbehandelt waren, fraglich ist, ob

bereits eine Indikation für Insulin bestand. Für diese Patientinnen und Patienten käme laut Leitlinien eigentlich zunächst ein GLP1-Rezeptoragonist infrage. Aus der Einreichung des pharmazeutischen Unternehmers für die Bewertung beim NICE geht hervor, dass der pharmazeutische Unternehmer selbst Tirzepatid auf einer Ebene mit GLP1-Rezeptoragonisten sieht. Bei diesen handelt es sich um seit langer Zeit etablierte Therapieoptionen in der Behandlung des Diabetes Typ 2. Uns erschließt sich daher die Wahl der Vergleichstherapie in der Studie SURPASS-4 nicht. Wieso wurde im Vergleichsarm eine Therapie mit Insulin und nicht mit GLP1-Rezeptoragonisten eingesetzt? Vielleicht könnten Sie mir das noch mal kurz beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Seay. Herr Killer, Sie haben sich gemeldet, das ist auch Ihr Beritt. Dann Herr Müller-Wieland. Bitte schön, Herr Killer.

**Herr Killer (Lilly Deutschland):** Ich möchte gern auf den ersten Punkt bezüglich der individualisierten Therapieziele eingehen. Frau Seay, Sie haben es angesprochen. Es gab diese Richtlinie schon in der alten NVL-Fassung von 2014. Auch hier findet man entsprechende Vorgaben und Empfehlungen der NVL, dass die Patienten individuell ihre Zielwerte auf der Basis von Alter, Komorbiditäten, Patientenpräferenz einstellen sollten, aber auch von den Therapieoptionen. In der Neufassung von 2023 findet sich dieser Punkt auch, nur dass hier nach unserer Lesart auch die patientenzentrierte Entscheidung, also die partizipative Entscheidungsfindung, einen Stellenwert bekommen hat. Aber inhaltlich ist diese Vorgabe auch schon in der alten Nationalen Versorgungsleitlinie zu finden. Insofern fragen wir uns, warum hier ein anderes Vorgehen gewählt wurde.

Sie haben es angesprochen, Dulaglutid wurde 2020 mit der AWARD-7 neu bewertet. Wir hatten auch bei der AWARD-7 keine proaktiven oder keine vor der Studie festgelegten Zielwerte definiert. Aber auch hier hatten wir ein Titrationsschema gewählt, das wir nach der Praxisempfehlung und nach der NVL ausgerichtet hatten. Diese Studie wurde sowohl vom IQWiG als auch vom G-BA anerkannt und zur Ableitung eines Zusatznutzens verwendet. Das ist aus unserer Sicht – –

(Tonausfall)

SURPASS-6 und SURPASS-4 wurden vom IQWiG grundsätzlich nicht bewertet. Wir sehen nicht, dass sich hier inhaltlich ein großer Unterschied im Vergleich zu der NVL von 2014 ergeben hat, der eine unterschiedliche Bewertung mit sich bringen würde. Das wäre der erste Punkt. Insofern sehen wir, dass die Ergebnisse, die wir in beiden Studien sehen, sowohl die signifikanten Vorteile, vor allem auch in der Lebensqualität – – Es ist vielleicht auch anzumerken, wir haben uns hier ans IQWiG-Methodenpapier gehalten, haben die Auswertungen mit einer Verbesserung von 15 Prozent des Skalenwertes vorgelegt. Wir sehen signifikante Vorteile im mentalen Composite-Score, genauso im Gesundheitszustand, EQ-5D – Frau Kretschmer hat es im Eingangsstatement erwähnt – schwere Hypoglykämie, nicht schwere Hypoglykämie, Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. Das alles sind konsistente Ergebnisse, die wir unserer Auffassung nach in einem beträchtlichen Zusatznutzen sehen und die für die Ableitung eines Zusatznutzens heranzuziehen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Killer. Jetzt Herr Professor Müller-Wieland, danach würde ich Frau Seay noch einmal das Wort geben. Bitte schön, Herr Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Vielen Dank für das Wort. Frau Seay, ich würde gerne kurz auf diese zwei Punkte eingehen. Selbstverständlich nehme ich auch die Wortwahl von Herrn Klinge, dass nicht alle 100 Prozent immer für den Zielkorridor sprachen, und die Rationale habe ich dargelegt. Lassen Sie mich kurz zum Punkt individualisierte Zielwerte zurückgehen. Das kann ich gerne, weil wir den Prozess der Nationalen Versorgungsleitlinie intensiv diskutieren und auch involviert sind. Das machen wir seitens der Fachgesellschaften, weil wir am Ende gemeinsam Patienten behandeln wollen. Bei einer so großen heterogenen

Erkrankung wie Menschen mit Typ-2-Diabetes kommt selbstverständlich bei einer patientenzentrierten Therapie auch in allen anderen internationalen Empfehlungen die Formulierung, dass der Patient ins Zentrum kommt und es ein Unterschied ist, ob ich einen Patienten mit einem Typ-2-Diabetes behandle, der 36 Jahre alt ist und sonst nichts hat, oder ob ich einen multimorbiden 85-jährigen Patienten behandle etc. Wie soll man das fassen?

Also ist die Formulierung, weil wir nicht das Ziel haben, dass sie in die Versorgung kommen, und da die ärztliche Freiheit besteht, den Patienten individualisiert zu behandeln, daher die patientenzentrierten Zielwerte. Wenn man das eins zu eins in die Evaluierungskriterien des IQWiG übernimmt – auch das haben wir in den letzten Monaten durchaus diskutiert –, dann ist es – auch das Thema ist nicht neu – fast unmöglich, eine sinnvolle Evaluierung mittels einer klinischen Studie zu machen bzw. sind wir auch in anderen Verfahren sehr offen gewesen, wenn das IQWiG diesen Vorschlag macht, wie das Studiendesign aussehen sollte, damit wir, übrigens auch im Rahmen einer Nutzenbewertung, zu einer belastbaren und robusten Evidenz und Aussage kommen.

Wenn man weiterhin sagt, das ist vom IQWiG so gewollt – ich glaube, das war auch der Prozess, warum bei aller Diskussion, Sie haben Dulaglutid gesagt, Sie haben sich die Studien dennoch angeschaut, und man ist zu einer ergebnisoffenen Beschluss- oder Bewertungssituation gekommen. Wenn es jetzt eine Verbindlichkeit bekommt, zu sagen, deshalb schauen wir uns das nicht mehr an – ich spare mir die kurze Anmerkung, dass die aktualisierte Zielwertempfehlung von der Nationalen Versorgungsleitlinie 2023 ist und nicht 2018 gewesen ist, aber das spielt jetzt keine Rolle –, dann erwarten wir – das haben wir auch in anderen Stellungnahmeverfahren und uns deshalb erlaubt, in diese mit hineinzunehmen allerdings auch, wie es sich das IQWiG in seinem Methodenpapier, in der Verfahrensordnung vorstellt, wie man eine zielwertorientierte, individualisierte klinische Studie machen will, damit man am Ende für unsere Patienten zu einer medizinisch belastbaren Beurteilung kommt.

Das finden wir auch kritisch für den Prozess, wenn man die Daten und die Studien im Moment nicht in die Beurteilung mit diesem Argument aufnimmt. Zumindest erwarten wir eine ergebnisoffene Beurteilung und machen erneut den Vorschlag, das in der Verfahrensordnung festzulegen. Das ist unser kritischer Hintergrund zu diesen zielwertorientierten Empfehlungen, diese eins zu eins in ein Studiendesign zu setzen, wo kein Mensch bisher wirklich weiß, wie das relevant und gut funktionieren sollte.

Das Nächste ist der Vergleich mit den anderen Molekülen. Das haben wir schon häufiger gehabt. Ich wollte nur darauf hinweisen, dass ein Koagonist, den wir mit Tirzepatid zur Verfügung haben, kein neuer GLP1-Rezeptor ist. Es ist ein neues Molekül. In diesem Sinne ist es ein neues Molekül, und es ist durchaus legitim, vom pharmazeutischen Unternehmer auch aus der medizinischen Perspektive her zu fragen, wie ist das eigentlich im Vergleich zu einer Insulintherapie? Wohl wissend, dass Sie sich wünschen würden, im Vergleich zu einem einzelnen GLP1-Agonisten, den wir auch nachvollziehen können. Aber die Studien sollten wir bewerten, und den Punkt weniger Insulin, Insulintherapie nach hinten, Hypoglykämiesicherheit, Gewichtsreduktion bei Erhöhung der Lebensqualität, halten wir, selbst wenn man individualisierte Zielwerte nehmen würde, für einen wesentlichen Nutzen dieses neuen Therapiekonzepts.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Müller-Wieland. Jetzt noch mal Frau Seay. Haben Sie noch Nachfragen oder weitere Fragen?

**Frau Seay:** Vielen Dank für Ihre Ausführungen. Die Ausführungen zu dem Designproblem erschließen sich mir nicht, warum es ein Problem sein sollte, in der Studie individualisierte Zielwerte für einzelne Patienten zu formulieren. Das ist mir unklar. Noch einmal zu dem Vergleich: Erstens haben wir in der Studie SURPASS-4 einen unfairen Vergleich, denn dieser Zielwert unter 100 wurde nur im Vergleichsarm gemacht. Das ist wirklich ein klassischer unfairen Vergleich. Deshalb kann man die Ergebnisse eigentlich nicht vernünftig

interpretieren. Zu dem Vergleich hinsichtlich Insulin oder andere GLP1-Rezeptor-Agonisten: Ich weise noch einmal auf die Einlassung des pharmazeutischen Unternehmers beim NICE hin. Da hat er sich selber auf einer Ebene mit GLP1-Rezeptor-Agonisten verortet. Warum jetzt der Vergleich gegenüber Insulin in der SURPASS-4? Das erschließt sich uns so nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Seay. Herr Kraus vom pharmazeutischen Unternehmer hat sich dazu gemeldet. Herr Dr. Kraus, bitte.

**Herr Dr. Kraus (Lilly Deutschland):** Ich wollte auf den ersten Punkt, der gerade von Frau Seay angesprochen wurde, rekurrieren, dass der Zielwert unter 100 unfair sei. Das sehen wir nicht so. Das liegt in der Natur von Tirzepatid als neue Substanzklasse und einem Molekül begründet, das nicht nur auf die Nüchternblutglucose wirkt, sondern in ganz erheblichem Ausmaß auch auf die prä- und postprandialen Glucosewerte, sodass es nicht zielführend wäre, für diese Substanz ein Nüchternblutglucoseziel anzusetzen.

Zum generellen Einschluss und der Indikation in der SURPASS-4-Studie ist zu sagen, dass es sich um eine globale Zulassungsstudie handelt, die mit den entsprechenden Zulassungsbehörden bezüglich der zu erzielenden Werte abgestimmt war und es insofern eine patientenindividuelle Entscheidung von dem jeweiligen Studienteilnehmer zusammen mit dem behandelnden Studienarzt gewesen ist, sich für diesen Behandlungsweg zu entscheiden. Wenn an der Stelle die Indikation für ein drittes orales Antidiabetikum gefallen wäre, dann hätten wir einen solchen Patienten nicht in der Studie gesehen. Klammer auf: In der Gesamtpopulation waren als Hintergrundtherapie ein bis drei orale Antidiabetika möglich, und wir hatten in der c2-Population unsere Auswertung nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargelegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland):** Herr Hecken, darf ich noch etwas ergänzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland):** Danke. – Frau Seay, Sie sagen, es ist ungerecht gewesen, dass die im Insulinarm unter 100 waren. Aber wir haben doch deutlich gezeigt, dass sich die Patienten im Verlauf der Studie über die gesamten Korridore verteilt haben, also unter 100, 100 bis 125 und über 125. Wenn man dazu noch die Hypoglykämien matcht, dann sieht man, die treten überall auf. Die treten unter 100 auf, die treten genau in dem 100 bis 125 auf, die treten aber auch über 125 auf. Das heißt, es gibt, wenn man das so stehenlässt, zu sagen, wir haben Hypoglykämien mit dem Titrationsschema provoziert und damit wäre es ungerecht. Das stimmt in der Tatsache der Studie nicht überein. Hypoglykämien über die gesamten Korridore hinweg sprechen dafür, dass es unabhängig vom Titrationsschema ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kretschmer. – Frau Seay, haben Sie eine Ergänzung, oder ist es erledigt?

**Frau Seay:** Ich nehme das einmal so hin.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen, Kritik? – Herr Marx, GKV-SV, bitte.

**Herr Dr. Marx:** Ich muss kurz ein kleines Statement machen und sagen, dass sich mir auch nicht erschließt, inwiefern hier GLP1-Analoga nicht als Vergleichstherapie eingesetzt wurden, da die pharmakologisch vergleichbar sind bzw. das Tirzepatid als Twincretin sogar eine Weiterentwicklung dieser Substanzklasse ist. Da wäre es naheliegend, sie direkt mit den Vorgängersubstanzen zu vergleichen. Das Argument, dass das Studiendesign in der Form wegen der Standards nicht möglich gewesen wäre, kann man auch nicht sehen. Das erste GLP1-Analoga wurde 2005 zugelassen, Liraglutid wurde 2009 zugelassen und 2016 bereits, also noch vor der Planungsphase der Studie, die angeblich 2018 geplant wurde, standen die Ergebnisse der LEADER-Studie zu Liraglutid, die einen Überlebensvorteil gezeigt haben, zur

Verfügung. Das heißt, das hätte man damals auch schon in die Planung der Studie einfließen lassen können. – Das zum Thema GLP1-Analoga.

Ich wollte noch einmal die Kliniker fragen, auch wenn es schon angesprochen wurde, aber das erschließt sich mir auch nicht: Inwiefern sehen Sie die Therapie in der SURPASS-6-Studie umgesetzt, obwohl die SGLT2-Inhibitoren, die schon seit 2015 bekannt sind, einen kardiovaskulären protektiven Effekt haben, nicht eingesetzt werden konnten? Mir erschließt sich nicht, inwiefern bei Patienten mit manifestem kardiovaskulärem Risiko hier grundsätzlich im Studiendesign die SGLT2-Inhibitoren ausgeschlossen und verboten waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Marx. Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Herr Marx, es gibt manchmal nicht nur ein Entweder/Oder. Zum ersten Punkt: Sie sagten, das mit dem Studiendesign leuchte nicht ein. Ich hatte die Anmerkung zum Studiendesign bezogen auf die Vorgabe einer individualisierten patientenzentrierten Zielwertdefinierung, die nirgendwo festgelegt ist, und deshalb halten wir bei Patienten mit hohen Blutzuckerwerten immer noch HbA1c durchaus für einen belastbaren Punkt. Ich habe nicht gesagt, es ist zum Studiendesign nicht möglich, einen GLP1-Rezeptoragonisten-Vergleich zu machen. Das müssen Sie den pharmazeutischen Unternehmer fragen. Es gibt verschiedene Optionen. Was ich gesagt habe, ist, dass ein Vergleich bei einer Patientenpopulation zur Frage der Insulinindikation, das mit einer Insulintherapie zu vergleichen, durchaus legitim ist und nicht von vornherein. Das ist nicht akzeptabel. Deshalb schauen wir uns die Studie nicht an. Dann haben Sie mich falsch verstanden. Nur, die Daten, die vorhanden sind, sind relevant. Sie sind klinisch wichtig, und wir sollten sie in die Entscheidungsfindung aufnehmen. So viel dazu.

Der Aspekt, mit welchem Vergleich man was macht: Natürlich kann man das diskutieren. Wenn es aber um die Beurteilung geht, ob es aus unserer Sicht klinisch relevant ist, dass ein neues Molekül nicht nur den Blutzucker und das Gewicht senkt, hypoglykämiesicher ist und damit durchaus die Indikation zur Insulintherapie verändert und nach hinten schiebt, halten wir es für beurteilbar und belastbar, auch wenn die Patienten keinen SGLT2-Hemmer hatten. In aller Regel ist es, dass ein additiver Effekt und/oder ein anderer GLP1-Rezeptor-Agonist nicht an Bord war. Das hat sicherlich Gründe beim pharmazeutischen Unternehmer.

Was ich noch sagen will: Die Daten, die da sind, sind aus unserer Sicht klinisch relevant, belastbar, signifikant und in einem Verfahren zur Nutzenbewertung eines neuen Moleküls durchaus zu berücksichtigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Müller-Wieland. – Jetzt Herr Killer vom pU.

**Herr Killer (Lilly Deutschland):** Ich würde gerne noch einmal auf den Punkt bezüglich der SGLT2-Inhibitoren eingehen. Ich gehe einmal davon aus, die Diskussion dreht sich hier um die c2-Population und die d2-Population. Ich denke, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie, der Komparator für unsere d1-Population bzw. Fragestellung 7 Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen unstrittig ist. Hier erfüllen wir voll die Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wir haben uns im Rahmen einer Krankenkassendatenanalyse basierend auf Daten aus dem Jahr 2020 angeschaut, wie viele Patienten als Vortherapie mindestens zwei bzw. mindestens drei Vortherapien hatten, bevor sie erstmalig auf eine BOT, eine Basalinsulin-unterstützte orale Therapie, gekommen sind. Da sehen wir, dass der Großteil der Patienten in dieser Analyse mit rund 80 Prozent entweder nur eine orale Therapie als Vortherapie bekommen hat oder zwei. Insofern sehen wir, dass wir mit unserer SURPASS-4-Studie den Versorgungskontext umsetzen und erfüllen. Das sind wohlgeerntete Daten aus dem Jahr 2020. Von den Patienten, die mehr als drei orale oder antidiabetische Therapien als Vortherapie erhalten haben, hatten lediglich



7 Prozent einen GLP1-Rezeptoragonist. Wir scheinen mit der SURPASS-4 die Vorgaben der Versorgung zu erfüllen.

Wohlgemerkt, auch die zweckmäßige Vergleichstherapie sagt in dem Zusammenhang als Vortherapien mindestens zwei. Sie gibt nicht explizit vor, dass es mehr als drei sein müssen bezüglich der Population der Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, die für eine intensivierete Insulintherapie initiiert sind. Auch hier sehen wir, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie erfüllt ist; denn auch hier sieht der Gemeinsame Bundesausschuss auf der Basis der Beratung, die wir geführt haben, eine Hinzunahme von weiteren antidiabetischen Mitteln bei einer intensivierten Insulintherapie als nicht regelhaft indiziert an. Es handelt sich nicht um Patienten, die eine konventionelle Insulintherapie bekommen, indem dann gegebenenfalls noch ein SGLT2 hinzugefügt werden kann. Hier, wie gesagt, sieht man die Hinzugabe eines weiteren antidiabetischen Mittels außerhalb des Insulinschemas nicht als regelhaft indiziert an.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Killer. – Herr Marx?

**Herr Dr. Marx:** Vielen Dank. Was mich wirklich umgetrieben hat: Die Argumente für den Nichteinsatz gewisser Substanzen, die evidenzbasiert Vorteile gezeigt haben und in den Leitlinien eindeutig empfohlen werden, habe ich nicht gesehen. Ich will die Diskussion jetzt nicht weiterführen, aber noch einmal an Herrn Müller-Wieland gerichtet: Sie haben deutlich gemacht, dass Sie hier einen Punkt sehen, dass man diese Daten anschauen müsste und dass sie zur Verfügung stehen. Das kann ich nachvollziehen. Aber es ist so, dass wir die Daten im Kontext zur vorliegenden ganzen Evidenz sehen müssen, die wir haben, und den Empfehlungen, die darauf getroffen werden. Frau Seay hat es ausgeführt, hier gibt es Vergleichsmaßstäbe, die nicht mehr ganz passend sind. Deshalb waren unsere Frage und unsere Überlegung, was diese Daten wirklich aussagen, wenn wir andere Empfehlungen und weitere Evidenzen zur Verfügung haben, wie das Management des Diabetes betrieben werden soll. Da haben wir das durchaus fraglich gesehen. Das war jetzt meine Rückfrage dazu.

Ich habe noch eine direkte Frage an den pU. Es ist noch eine kardiovaskuläre Outcome-Studie, die SURPASS Outcome, geplant. Ich wollte fragen, ob es schon Informationen gibt, wann hier mit Ergebnissen zu rechnen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann das sagen?

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland):** Herr Hecken, das würde ich machen, auch wenn ich kein X setzen und nur die Hand heben kann. – Herr Max, vielleicht noch ein Kommentar, bevor ich auf die Outcome-Studie eingehe: Über Vortherapien kann man sicherlich sehr lange hin und her diskutieren, die Zeit dreht sich weiter. Wir haben die Studien geplant, wir haben die Studie SURPASS-4 durchgeführt, aber die wichtige Frage ist: Hätte diese Vortherapie, wäre sie denn über SGLT2 oder GLP1 erfolgt, bevor wir die Patienten auf Insulin gesetzt haben, etwas an den Hypoglykämien geändert? Denn das ist das, was wir in der SURPASS-4-Studie für die c2-Population zeigen. Wir zeigen, dass wir mit Tirzepatid weniger nichtsymptomatische Hypoglykämien, sowohl tagsüber als auch nachts, auslösen. Das ist doch das entscheidende Ergebnis, unabhängig davon, ob Sie eine, zwei oder drei Vortherapien haben. So ist zumindest mein klinisches Verständnis. Aber ich bin da auch nur Halblaie, vielleicht kann jemand etwas dazu sagen, der wesentlich berufener ist als ich.

Zu der Frage zu der kardiovaskulären Outcome-Studie: Die läuft zurzeit noch, wie üblich eventgetrieben. Wir rechnen damit, dass wir erst Ende nächsten Jahres Ergebnisse sehen können, die valide sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ende nächsten Jahres, das heißt Ende 2025?

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland):** 2025, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Alles klar, danke schön. Das hatte ich auch noch auf dem Zettel. Jetzt habe ich noch Frau Keuntje von der KBV. Bitte, Frau Keuntje.

**Frau Keuntje:** Ich habe noch eine kurze Frage an die Kliniker, und zwar würde ich die Kliniker bitten, ob sie ihre Einschätzung darlegen können, wie sie den Vergleich einschätzen, der in der SURPASS-4 getätigt worden ist, was die genannten Zielwerte betrifft, aber auch vor dem Hintergrund der Hypoglykämien, die in jedem der Zielkorridore eingetreten sind. Können Sie das bitte einmal einordnen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir machen einmal die Runde durch. Wer beginnt? – Herr Hummel, wir machen es alphabetisch. Sie fangen an, dann Herr Klinge und Herr Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Hummel (Forscherguppe Diabetes e. V. München):** Zu den Hypos: Es ist nicht ganz unerstaunlich, dass sich die Hypos auch bei Patienten mit höheren Blutzuckerwerten finden. Das sehen wir auch im Alltag. Die Hypos hängen von vielen verschiedenen Faktoren ab. Das bildet schon die klinische Realität ab. Mehr hätte ich dazu aus meiner Sicht nicht zu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Klinge.

**Herr Dr. Klinge (AkdÄ):** Dem kann ich mich anschließen. Aber vielleicht ein Punkt dazu: Wir haben zwei Therapien, die ein unterschiedliches Risiko haben, Unterzuckerung zu machen. Das ist einer der großen Vorteile von Tirzepatid, dass es wenig Unterzuckerung macht. Aber die Frage im Vergleich zu Insulin, wie groß der Unterschied im Hypoglykämie-Risiko ist, hat etwas damit zu tun, auf welchen Zielwert Sie titrieren, und je schärfer Sie titrieren, desto größer sehen Sie einen Unterschied. Das ist der Teil, von dem ich finde, der Vergleich ist in dieser Form mit dem Titrationsschema nicht ganz fair.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön- – Herr Müller-Wieland.

**Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG):** Ich habe nicht viel zu ergänzen. Herr Klinge, zu dem letzten Satz, so nachvollziehbar er ist, haben wir keine Evidenz. Die Überraschung ist doch, dass unabhängig vom Zielkorridor Hypoglykämien auftreten und dass diese Annahme, je tiefer der Zielwert, desto mehr Hypoglykämien bisher zumindest, glaube ich, nicht belastbar ist. Aber natürlich ist es eine klinische Annahme, die nicht immer richtig ist, wie wir langsam im Leben lernen. Aber langer Rede, kurzer Sinn: Die Hypoglykämien sind über die gesamte Gruppe verteilt. Sie sind signifikant. Ob der Unterschied noch größer ist, wenn – – Das ist eine Hypothese. Ob er kleiner wäre, wenn man es anders gemacht hätte, ist auch eine Hypothese. Relevant ist aber die zehnfach geringere Hypoglykämierate, und das ist patientenrelevant. Deshalb sagen wir, wenn wir heute mit hypoglykämiesicheren Therapiestrategien behandeln, sehen wir den Zielkorridor nicht mehr ganz so vehement als Leitplanke, wie es die Akademie tut.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Klinge, haben Sie sich noch einmal gemeldet? Nein, das war von eben. Dann haben wir das. Dann frage ich Frau Keuntje, ob die Frage beantwortet ist.

**Frau Keuntje:** Frage beantwortet. Dürfte ich noch eine Frage an den pU stellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Frau Keuntje:** Ich habe noch eine Frage zur AMNOG-Studie, also zur SURPASS-6. Können Sie ausführen, welche Anpassungen nach dem Gespräch 2020 bezüglich der Studie vorgenommen wurden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen?

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland):** Wenn die Hand kommt, Herr Hecken, dann bin ich es.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte, Frau Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland):** Auf der Basis der Beratung war angemerkt worden, dass wir unsere Zielkorridore doch bitte an die DDG-Leitlinien anpassen sollen, und das haben wir getan. Wir hatten in dem Vorschlag vom Protokoll ein ähnliches Titrationsschema vorgeschlagen wie bei den anderen fünf Studien, die wir für Tirzepatid gemacht haben. Dem sind wir komplett gefolgt. Wir haben das Titrationsziel von 100 bis 125 Milligramm pro Deziliter für diese Studie angewendet und damit vollständig so, wie beraten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Keuntje, okay?

**Frau Keuntje:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Dann sehe ich keine Fragen mehr. Frau Kretschmer, Sie können zusammenfassen.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly Deutschland):** Ja, gerne. Vielen Dank für die Diskussion, die wir geführt haben. Ich glaube, der Kernpunkt war hauptsächlich, ob die Studien für die Nutzenbewertung relevant sind. Aus der Diskussion dürfte klar hervorgegangen sein, dass sowohl die SURPASS-4- als auch die SURPASS-6-Studie für die Bewertung relevante Ergebnisse liefern und dass das Studiendesign und das Protokoll mit den nationalen Versorgungsleitlinien für diese Patientenpopulation –– Wir reden hier nicht von Patienten, die gerade frisch auf einen Diabetes diagnostiziert wurden oder die am Ende des Tages 85-jährig kognitive Einschränkungen, eine geringe Lebenserwartung haben, sondern wir reden über Patienten, die eine initiale Insulintherapie oder eine intensiviertere Insulintherapie benötigten. Für die haben wir im Protokoll und im Studiendesign alles getan, dass wir keinen unfairen Vergleich haben, dass wir uns mit Tirzepatid nicht besserstellen als mit einer Insulintherapie.

Die Patienten konnten auf eigene Erfahrung, auf Werten, die sie hatten oder aber, indem Sie schnell einmal das Studienzentrum angerufen haben, von ihrem Insulintitrationsschema abweichen. Davon haben sie reichlich Gebrauch gemacht. In beiden Studien waren das um die 50, 60 Prozent. Bitte nageln Sie mich nicht auf die genaue Zahl fest. Auch die Studienärzte sind ungefähr um 20 Prozent von den Empfehlungen abgewichen, die eigentlich in dem vorgegebenen Titrationsschema waren. Das ist doch genau das, was in der tagtäglichen Praxis entsprechend der nationalen Versorgungsleitlinie passiert; nichts Starres, nicht dafür sorgen, dass alle Patienten im HbA1c-Wert auf unter 7,5 herunterbearbeitet werden und damit die Gefahr besteht, Hypoglykämien auszulösen. Es war komplett individualisiert, das zeigt sich in den Korridoren der End-HbA1c-Werte. Das heißt, auch da hatten wir einiges, und das ist der Vorteil von Tirzepatid.

Wir erreichen für viele Patienten Werte von Stoffwechselgesunden, ohne ein Hypoglykämie-Risiko auszulösen. Bei anderen Patienten, und das verteilt sich über den gesamten Korridor von 6,5 bis 8,5, sehen wir eine Verteilung der in den Studien eingeschlossenen Patienten. Die Nüchternblutzuckerwerte, wie schon intensiv diskutiert, verteilen sich über die Korridore, nicht eine ganz straffe Titration. Es waren nicht alle auf unter 100 eingestellt, denn sonst hätten wir die Ergebnisse nicht so, wie sie sind. Auch da komplette Verteilung über den Korridor unter 100, 125, über 125, und wie hier angemerkt, sehen wir Hypoglykämien, und um die geht es hier. Sowohl für die SURPASS-4 als auch für die SURPASS-6 differenzieren wir uns von der Insulintherapie von einer geringen Anzahl von schweren und nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien. Das ist für die Therapie des insulinpflichtigen Diabetes, der heute vornehmlich auf Insulin eingestellt wird, doch ein massiver Fortschritt.

Hinzu kommt eine Lebensqualitätsverbesserung, die in der Diabetologie ihresgleichen sucht, weil sie komplett mit dem SF 36 gezeigt wurde. Wir sehen eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und eine Gewichtsreduktion, die bis jetzt unerreicht ist, nämlich im zweistelligen Prozentbereich, also komplett die Kardinalsymptome, die für Diabetes im Vordergrund der Leitlinien stehen, im Vordergrund der Nationalen Versorgungsleitlinie, der DDG-Praxisleitlinie und der anderen internationalen Leitlinien. Damit sind nicht nur die

Studien auf der Basis dessen, was wir alles getan haben, zu berücksichtigen, sondern die Wirkung von Tirzepatid, die einen deutlichen Unterschied in der Diabetestherapie in der Zukunft zeigen wird, hervorzuheben. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank auch an die Kliniker für die Antworten, die Sie uns gegeben haben, und selbstverständlich an die Fragesteller. Wir werden das zu diskutieren haben und in unsere Wertung einbeziehen, was in der guten letzten Stunde diskutiert worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 11:12 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2021-B-428 Tirzepatid**

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Tirzepatid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Sulfonylharnstoffe  
Biguanide  
DPP-4-Hemmer (Gliptine)  
Glinide  
GLP-1-Rezeptor Agonisten (Glutide; Inkretinmimetika)  
Alpha-Glukosidasehemmer  
SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine)  
Thiazolidindione (Glitazone)  
Insuline und Analoga

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:
  - Linagliptin vom 21.02.2013 (erneute Nutzenbewertung) sowie Linagliptin (neues AWG) vom 16.05.2013
  - Dapagliflozin sowie Dapagliflozin/Metformin (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) jeweils vom 19.12.2019
  - Lixisenatid vom 05.09.2013
  - Vildagliptin sowie Vildagliptin/Metformin vom 01.10.2013; Vildagliptin (erneute Nutzenbewertung) vom 21.05.2015
  - Canagliflozin vom 04.09.2014 sowie Canagliflozin/Metformin vom 05.02.2015
  - Insulin degludec vom 16.10.2014, Insulin degludec (neues AWG) vom 20.08.2015 sowie Insulin degludec (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) vom 16.05.2019

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Tirzepatid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

- Albiglutid vom 19.03.2015
- Dulaglutid vom 16.07.2020 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse).
- Insulin degludec/Liraglutid vom 15.10.2015 sowie Insulin degludec/Liraglutid (neues AWG) vom 04.02.2016
- Empagliflozin (erneute Nutzenbewertung) sowie Empagliflozin/Metformin vom 01.09.2016
- Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin vom 15.12.2016 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf) sowie Sitagliptin vom 22.3.2019 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf)
- Saxagliptin (erneute Bewertung nach Fristablauf) vom 15.12.2016
- Saxagliptin/Metformin (neues AWG) vom 01.10.2013; Saxagliptin/Metformin vom 15.12.2016 (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf) sowie Saxagliptin/Metformin (neues AWG) vom 01.02.2018
- Insulin glargin/Lixisenatid vom 16.08.2018 und Insulin glargin/Lixisenatid (nAWG) vom 15.10.2020.
- Ertugliflozin/Sitagliptin vom 01.11.2018
- Empagliflozin/Linagliptin vom 22.11.2019.
- Semaglutid vom 15.04.2021
- Bestehender Verordnungsausschluss (AM-RL, Anlage III): Glitazone
- Bestehende Verordnungseinschränkungen (AM-RL, Anlage III): schnell wirkende/lang wirkende Insulinanaloga, Glinide, orale Antidiabetika, Harn- und Blutzuckerteststreifen
- Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVG-RL): Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) zur Therapiesteuerung bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus
- IQWiG- Rapid-Report zur LEADER Studie (Studie zu Liraglutid, Auftrag A17-09, Stand 23.08.2017)



## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Tirzepatid zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

|  |   |
|--|---|
|  | – DMP Diabetes mellitus Typ 2 (Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Diabetes mellitus Typ 2) |
| Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. | <i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>   |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff<br>ATC-Code<br>Handelsname | Anwendungsgebiet<br>(Text aus Fachinformation)   |
|--------------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel          |  |
| Tirzepatid<br>ATC-Code<br>/          | <u>vorläufig geplantes Anwendungsgebiet auf Beratungsanforderung</u><br>Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet <ul style="list-style-type: none"> <li>- als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist</li> <li>- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus</li> </ul> |
| <b>Biguanide</b>                     |  |
| Metformin<br>A10BA02                 | Therapie des Diabetes mellitus Typ II; insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde.  |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

|   |   |
|---|---|
| generisch   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bei Erwachsenen kann Metformin Heumann in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.</li> <li>- Bei Kindern ab 10 Jahren und bei Jugendlichen kann Metformin Heumann in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit Insulin angewendet werden.</li> <li>- Bei übergewichtigen erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ II konnte nach Versagen diätetischer Maßnahmen eine Senkung der Häufigkeit von diabetesbedingten Komplikationen unter Behandlung mit Metforminhydrochlorid als Therapie der ersten Wahl nachgewiesen werden. (siehe Abschnitt 5.1)</li> </ul> <p>(FI Metformin Heumann, Stand 11/2019)</p> |
| <b>Sulfonylharnstoffe</b>                         |   |
| Glibenclamid<br>A10BB01<br>generisch              | Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ 2), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglukosespiegels geführt haben.<br>Glibenclamid AbZ <sup>®</sup> kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden.<br><br>(FI Glibenclamid, Stand 07/2018)  |
| Glimepirid<br>A10BB12<br>z.B. Amaryl <sup>®</sup> | Amaryl ist angezeigt zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion allein nicht ausreichen.<br><br>(FI Amaryl, Stand 04/2017)   |
| Gliquidon<br>A10BB08<br>Glurenorm <sup>®</sup>    | Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ 2), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben.<br>Glurenorm kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden.<br><br>(FI Glurenorm, Stand 10/2018)   |
| Gliclazid   | Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ II) bei Erwachsenen, sofern eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduzierung   |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

|  |   |
|--|---|
| A10BB09<br>DIAMICRON UNO®  | alleine nicht ausreichend sind, um den Blutzuckerspiegel einzustellen.<br><br>(FI Diamicron, Stand 02/2020)   |
| <b>Alpha-Glucosidase-Inhibitoren</b>                                       |   |
| Acarbose<br>A10BF01<br>Acarbose AbZ®                                       | Acarbose AbZ ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus (NIDDM, Diabetes mellitus Typ 2), wenn durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht wurde. Acarbose - 1 A Pharma kann in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder Insulin angewendet werden.<br><br>(FI Acarbose, Stand 02/2014)  |
| <b>GLP-(Glucagon-like Peptide)-1-Rezeptor-Agonisten (Inkretinmimetika)</b> |   |
| Exenatide<br>A10BX04<br>Byetta®  | Byetta ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit<br>- Metformin<br>- Sulfonylharnstoffen<br>- Thiazolidindionen<br>- Metformin und einem Sulfonylharnstoff-Präparat<br>- Metformin und einem Thiazolidindion-Präparat<br>bei Erwachsenen, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte.<br><br>Byetta ist ebenfalls angezeigt als Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei Erwachsenen, die mit diesen Arzneimitteln keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben.<br><br>(FI Byetta, Stand 02/2019) |
| Liraglutid<br>A10BX07<br>Victoza®  | Victoza wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet<br>- als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist<br>- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.  |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

|   |   |
|---|---|
|   | <p>Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.</p> <p>(FI Victoza, Stand 09/2020)</p>  |
| <p>Insulin<br/>glargin/Lixisenatid<br/>A10AE54<br/>Suliqua®</p> | <p>Suliqua wird als Ergänzung zu Diät und Bewegung zusätzlich zu Metformin mit oder ohne SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet. (Zu Studienergebnissen hinsichtlich Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle sowie der untersuchten Populationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1)</p> <p>(FI Suliqua, Stand 07/2020)</p>   |
| <p>Dulaglutid<br/>A10BX14<br/>Trulicity®</p>                    | <p><u>Typ 2-Diabetes mellitus</u><br/>Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ 2-Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist.</li> <li>• zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.</li> </ul> <p>Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.</p> <p>(FI Trulicity: Stand 11/2020)</p> |
| <p>Semaglutid<br/>A10BJ06<br/>Ozempic®</p>                      | <p>Ozempic wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist</li> <li>- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.</li> </ul> <p>Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchte Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.</p> <p>(FI Ozempic, Stand 03/2021)</p>                         |

## Gliptine (DPP (Dipeptidylpeptidase)-4 Hemmer)

|   |  |
|---|--|
| Saxagliptin<br>A10BH03<br>Onglyza®              | <p>Onglyza ist bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist.</li><li>- In Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich vorhandener Daten für verschiedene Kombinationen)</li></ul> <p>(FI Onglyza, Stand 03/2020)</p>  |
| Saxagliptin/Metformin<br>A10BD10<br>Komboglyze® | <p>Komboglyze ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Bei Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind.</li><li>- In Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich vorhandener Daten für verschiedene Kombinationen).</li><li>- Bei Patienten, die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.</li></ul> <p>(FI Komboglyze, Stand 03/2020)</p>  |
| Sitagliptin<br>A10BH01<br>Januvia®              | <p>Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Januvia indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:</p> <p><u>Als Monotherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.</li></ul> <p><u>Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.</li><li>- einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.</li><li>- einem Peroxisomal Proliferator-activated Receptor gamma (PPAR<math>\gamma</math>)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines PPAR<math>\gamma</math>-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPAR<math>\gamma</math>-Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken.</li></ul> <p><u>Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den</li></ul> |

|   |  |
|---|--|
|   | <p>Blutzucker nicht ausreichend senken.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- einem PPAR<math>\gamma</math>-Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPAR<math>\gamma</math>-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.</li> </ul> <p>Januvia ist auch zusätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.</p> <p>(FI Januvia, Stand 05/2020)</p>  |
| <p>Sitagliptin/Metformin<br/>A10BD07<br/>z.B. Janumet®</p>  | <p>Für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus:<br/>Janumet ist zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten indiziert, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden.<br/>Janumet ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (z. B. als Dreifachtherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.<br/>Janumet ist als Dreifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferator-activated Receptor gamma(PPAR<math>\gamma</math>)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen die jeweils höchste vertragene Dosis von Metformin und einem PPAR<math>\gamma</math>-Agonisten nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.<br/>Janumet ist auch zusätzlich zu Insulin (d. h. als Dreifachtherapie) indiziert als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.</p> <p>(FI Janumet, Stand 09/2020)</p> |
| <p>Ertugliflozin/Sitagliptin<br/>A10BD24<br/>Steglujan®</p> | <p>Bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2 Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in dem vorliegenden Arzneimittel enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann.</li> <li>- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin in Form von einzelnen Tabletten behandelt werden.</li> </ul> <p>(Zu Studienergebnissen für die Kombinationen und die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.)</p> <p>(FI Steglujan, Stand 07/2020)</p>  |
| <p>Vildagliptin<br/>A10BH02</p>                             | <p>Vildagliptin ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:</p> <p><u>Monotherapie</u></p>   |

|   |  |
|---|--|
| <p>Jalra®</p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist.</li> </ul> <p><u>In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist,</li> <li>- einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist,</li> <li>- einem Thiazolidindion bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.</li> </ul> <p><u>In orale Dreifach-Kombinationstherapie mit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.</li> </ul> <p>Vildagliptin ist auch für die Anwendung in Kombination mit Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.</p> <p>(FI Jalra: Stand 10/2020)</p> |
| <p>Vildagliptin/Metformin<br/>A10BD08<br/>z.B. Eucreas®</p> | <p>Vildagliptin/Metformin ist für die Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus indiziert:</p> <p>Vildagliptin/Metformin ist für die Behandlung von Erwachsenen indiziert, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist oder die bereits mit einer Kombination aus Vildagliptin und Metformin in separaten Tabletten behandelt werden.</p> <p>Vildagliptin/Metformin ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. Dreifachkombinationstherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert bei erwachsenen Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können.</p> <p>Vildagliptin/Metformin ist als Dreifachkombinationstherapie mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert, um die glykämische Kontrolle bei erwachsenen Patienten zu verbessern, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.</p> <p>(FI Eucreas: Stand 05/2020)</p>  |

## Selektive Natrium-Glucose-Cotransport-Inhibitoren (SGLT-2-Inhibitoren)

|   |  |
|---|--|
| <p>Dapagliflozin<br/>A10BX09<br/>Forxiga®</p>               | <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u><br/>Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird</li> <li>○ zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes.</li> </ul> </li> </ul> <p>Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen von Behandlungen, die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1. [...]</p> <p>(FI Forxiga, Stand 11/2020)</p> |
| <p>Dapagliflozin/Metformin<br/>A10BD15<br/>z.B. Xigduo®</p> | <p>Xigduo ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert wird</li> <li>- in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird</li> <li>- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.</li> </ul> <p>(FI Xigduo, Stand 11/2019)</p>   |
| <p>Empagliflozin<br/>A10BX12<br/>Jardiance®</p>             | <p>Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird</li> <li>- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes</li> </ul> <p>Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.</p> <p>(FI Jardiance, Stand 09/2020)</p>  |
| <p>Empagliflozin/Linagliptin<br/>A10BD19<br/>Glyxambi®</p>  | <p>Glyxambi, eine Fixdosiskombination aus Empagliflozin und Linagliptin, wird angewendet bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Metformin und/oder Sulfonylharnstoff (SH) und eine der Monosubstanzen von</li> </ul>  |



|  |  |
|--|--|
|  | <p>Glyxambi zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wenn der Patient bereits mit der freien Kombination von Empagliflozin und Linagliptin behandelt wird.</li> </ul> <p>(FI Glyxambi, Stand 10/2020)</p>   |
| <p>Ertugliflozin<br/>A10BK04<br/>Steglatro®</p>        | <p>Steglatro ist zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ-2 Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen nicht geeignet ist.</li> <li>Zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes.</li> </ul> <p>Zu Studienergebnissen im Hinblick auf die Kombinationen von Therapien, die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle, die kardiovaskulären Ereignisse und die untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.</p> <p>(FI Steglatro, Stand 10/2021)</p>           |
| <b>Glinide</b>   | <i>Verordnungseinschränkung Anlage III – AM-RL</i>   |
| <p>Nateglinid<br/>A10BX03<br/>Starlix®</p>             | <p>Kombinationstherapie mit Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nicht ausreichend mit einer maximal tolerierbaren Metformin-Dosis eingestellt werden können.</p> <p>(FI Starlix, Stand 05/2018)</p>  |
| <p>Repaglinid<br/>A10BX02<br/>z.B. Repaglinid AbZ®</p> | <p>Repaglinid ist indiziert bei Patienten mit Typ 2 Diabetes (NIDDM, nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus), wenn der Blutzuckerspiegel durch Diät, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität alleine nicht mehr ausreichend reguliert werden kann. Repaglinid kann bei Typ 2 Diabetes-Patienten in Kombination mit Metformin eingenommen werden, falls die Blutzuckereinstellung mit Metformin allein nicht zufriedenstellend reguliert werden kann.</p> <p>Die Therapie sollte als Ergänzung zu Diät und körperlicher Bewegung begonnen werden, um die Blutzuckerwerte in Abhängigkeit von der Mahlzeit zu reduzieren.</p> <p>(FI Repaglinid, Stand 02/2016)</p> |
| <b>Glitazone</b>                                       | <i>Verordnungsausschluss Anlage III – AM-RL</i>  |
| <b>Humaninsuline</b>                                   |  |
| <p>Insulin human<br/>A10A C01</p>                      | <p>Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen.</p>   |

|  |  |
|--|--|
| Berlinsulin H 30/70  | (FI Berlininsulin, Stand 08/2020)  |
| <b>Insulinanaloga</b>  | <i>Verordnungseinschränkung Anlage III – AM-RL</i>   |
| Insuline schnell wirkend:<br>Insulin lispro, Insulin aspart, Insulin glulisin<br>A10AB01-06<br>NovoRapid 100 I.E./ml | NovoRapid wird angewendet zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.<br><br>(FI Novorapid, Stand 09/2020)             |
| Insuline lang wirkend:<br>Insulin detemir, Insulin glargin, Insulin degludec<br>A10AE01-06<br>Lantus 100 I.E./ml     | Insulin glargin:<br>Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter.<br><br>(Fachinformation Lantus, Stand 07/2020) |

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2021-B-428 Tirzepatide, 2021-B-132-z Tirzepatide**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 22. Juni 2021

## **Inhaltsverzeichnis**

|  |     |
|--|-----|
| Abkürzungsverzeichnis .....                            | 3   |
| 1 Indikation .....                                     | 5   |
| 2 Systematische Recherche .....                        | 5   |
| 3 Ergebnisse.....                                      | 6   |
| 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte .....               | 6   |
| 3.2 Cochrane Reviews.....                              | 48  |
| 3.3 Systematische Reviews .....                        | 62  |
| 3.4 Leitlinien.....                                    | 226 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie..... | 264 |
| Referenzen .....                                       | 268 |
| Anhang .....   | 279 |

## Abkürzungsverzeichnis

|            |   |
|------------|---|
| ACP        | American College of Physicians  |
| AGI        | Alpha-glucosidase inhibitor   |
| AHA        | Antihyperglycaemic agent  |
| AHRQ       | U.S. Agency for Healthcare Research and Quality                             |
| AMSTAR     | A Measurement Tool to Assess systematic Reviews                             |
| ASCVD      | Atherosclerotic cardiovascular disease                                      |
| AWMF       | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| BB         | Basal-bolus   |
| BI         | Basal insulin   |
| BMI        | Body mass index   |
| BP         | Basal-plus  |
| CKD        | Chronic kidney disease  |
| CV(D)      | Cardiovascular (disease)  |
| DBP        | Diastolic blood pressure  |
| DKA        | Diabetic ketoacidosis   |
| DPP-4(i)   | Dipeptidyl peptidase-4 (inhibitor)  |
| ECRI       | ECRI Guidelines Trust   |
| eGFR       | the estimated glomerular filtration rate                                    |
| EMA        | European Medicines Agency   |
| EMPA       | Empagliflozin   |
| ESRD       | End-stage renal disease   |
| FBG        | Fasting blood glucose   |
| FDA        | U.S. Food and Drug Administration   |
| FE         | Fixed effects   |
| FPG        | Fasting plasma glucose  |
| G-BA       | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GIN        | Guidelines International Network  |
| GLP-1 (RA) | Glucagon-like peptide-1 (receptor agonists)                                 |
| GoR        | Grade of Recommendations  |
| GRADE      | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation           |
| GTI        | Genital tract infection   |
| HbA1c      | Haemoglobin A1c   |
| HDL-C      | High-density lipoprotein cholesterol  |
| HF         | Heart failure   |

|           |  |
|-----------|--|
| HR        | Hazard Ratio   |
| INS       | Insulin  |
| IQWiG     | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| KI        | Konfidenzintervall   |
| LDL-C     | Low-density lipoprotein cholesterol                              |
| LoE       | Level of Evidence  |
| MACE      | Major adverse cardiovascular events                              |
| MET       | Metformin  |
| MD        | Mean difference  |
| NAFLD     | Non alcoholic fatty liver disease                                |
| NICE      | National Institute for Health and Care Excellence                |
| NMA       | Network Meta-Analysis  |
| NPH       | Neutral protamine Hagedorn                                       |
| NVL       | Nationale VorsorgungsLeitlinie                                   |
| OAD       | Oral antidiabetic agent  |
| OR        | Odds Ratio   |
| PBG       | Postprandial blood glucose                                       |
| PBO       | Placebo  |
| PPG       | Postprandial glucose   |
| RCT       | Randomised controlled trial                                      |
| RE        | Random effects   |
| RR        | Relatives Risiko   |
| SAE       | (Serious) adverse events   |
| SBP       | Systolic blood pressure  |
| SCD       | Sudden cardiac death   |
| SGLT-2(i) | Sodium–glucose cotransporter 2 (inhibitor)                       |
| SIGN      | Scottish Intercollegiate Guidelines Network                      |
| SMPG      | Self-monitored plasma glucose                                    |
| SU        | Sulfonylureas  |
| T2DM      | Type 2 diabetes mellitus   |
| TRIP      | Turn Research into Practice Database                             |
| TZD       | Thiazolidinediones   |
| UACR      | Urine Albumin-to-Creatinine Ratio                                |
| UTI       | Urinary tract infection  |
| WHO       | World Health Organization  |
| WMD       | Weighted mean difference   |

## 1 Indikation

Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Diabetes Mellitus Typ 2 durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 07.05.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1977 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 117 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

---

#### G-BA, 2021 [28].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) vom 15. April 2021

#### Anwendungsgebiet

Ozempic wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet

- als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist
- zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

Rybelsus wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet

- als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist
- in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.

a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist

a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>1</sup>

a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>1</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>2</sup>

b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

b1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>1</sup>

b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>1</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>2</sup>

c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>1</sup>

c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>1</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>2</sup>

d) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

d1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>1</sup>



d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>1</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>2</sup>

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

a1) Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

a2) Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

b1)

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin oder
- Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist

b2)

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin oder
- Metformin + Liraglutid<sup>3</sup> oder
- Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist

c1)

- Humaninsulin + Metformin oder
- nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist

c2)

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin<sup>3</sup> oder
- Humaninsulin + Liraglutid<sup>3</sup> oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

d1) Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)

d2) Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin *oder* Empagliflozin<sup>3</sup> *oder* Liraglutid<sup>3</sup>)

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

a1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

b1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

<sup>1</sup> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ist im vorliegenden Fall anhand der SUSTAIN 6-Studie (siehe Studienprotokoll, Marso et. al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes.

N Engl J Med 2016; 375:1834-1844. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141) definiert und hier näherungsweise zusammengefasst als  $\geq 50$  Jahre mit mindestens einer kardiovaskulären Erkrankung (vorangegangener Herzinfarkt; Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke, Revaskularisation,  $> 50\%$  Stenose, vorangegangene symptomatische koronare Herzerkrankung oder instabile Angina, asymptomatische kardiale Ischämie, chronisches Herzversagen (NYHA-Klasse II-III) oder chronisches Nierenversagen) oder  $\geq 60$  Jahre mit mindestens einem Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Mikroalbuminurie oder Proteinurie, Bluthochdruck und linksventrikuläre Hypertrophie, linksventrikuläre systolische oder diastolische Dysfunktion oder Knöchel-Arm-Index  $< 0,9$ ).

2 Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker

3 Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten

---

## G-BA, 2021 [31].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten; zuletzt geändert am 20. Februar 2021

### 11. Antidiabetika, orale

Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]

- ausgenommen nach erfolglosem Therapieversuch mit nichtmedikamentösen Maßnahmen.

Die Anwendung anderer therapeutischer Maßnahmen ist zu dokumentieren.

### 33. Insulinanaloga, schnell wirkende zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.

Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]

Hierzu zählen:

- Insulin Aspart
- Insulin Glulisin
- Insulin Lispro

Diese Wirkstoffe sind nicht ordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu schnell wirkendem Humaninsulin verbunden sind. Das angestrebte Behandlungsziel ist mit Humaninsulin ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich.

Dies gilt nicht für Patienten

- mit Allergie gegen den Wirkstoff Humaninsulin
- bei denen trotz Intensivierung der Therapie eine stabile adäquate Stoffwechsellage mit Humaninsulin nicht erreichbar ist, dies aber mit schnell wirkenden Insulinanaloga nachweislich gelingt
- bei denen aufgrund unverhältnismäßig hoher Humaninsulindosen eine Therapie mit schnell wirkenden Insulinanaloga im Einzelfall wirtschaftlicher ist.

### **33a. Insulinanaloge, lang wirkende zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.**

Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]

Hierzu zählen:

- Insulin glargin
- Insulin detemir

Diese Wirkstoffe sind nicht verordnungsfähig, solange sie - unter Berücksichtigung der notwendigen Dosierungen zur Erreichung des therapeutischen Zieles - mit Mehrkosten im Vergleich zu intermediär wirkendem Humaninsulin verbunden sind. Das angestrebte Behandlungsziel ist mit Humaninsulin ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich.

Diese Regelungen gelten nicht für

- eine Behandlung mit Insulin glargin bei Patienten, bei denen im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie auch nach individueller Therapiezielüberprüfung und individueller Anpassung des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in Einzelfällen ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien bestehen bleibt,
- Patienten mit Allergie gegen intermediär wirkende Humaninsuline.

### **49. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.**

Verordnungsausschluss verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [3]

Hierzu zählen:

- Pioglitazon
- Rosiglitazon

### **50. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.**

Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]

- Nateglinid
- Repaglinid

Ausgenommen ist die Behandlung von niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 25 ml / min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist.

### **52. Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die nicht mit Insulin behandelt werden**

Verordnungseinschränkung nach § 92 Absatz 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V in Verbindung mit § 16 Absatz 1 AM-RL

ausgenommen bei instabiler Stoffwechsellage. Diese kann gegeben sein bei interkurrenten Erkrankungen, Ersteinstellung auf oder Therapieumstellung bei oralen Antidiabetika mit hohem Hypoglykämierisiko (grundsätzlich je Behandlungssituation bis zu 50 Teststreifen)

[3] Verordnungsausschluss nach dieser Richtlinie (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V in Verbindung mit § 16 Abs. 1 und 2 AM-RL).

[4] Verordnungseinschränkung nach dieser Richtlinie (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V in Verbindung mit § 16 Abs. 1 und 2 AM-RL).

---

## G-BA, 2020 [30].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL) in der Fassung vom 20. März 2014, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 2 6. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2), in Kraft getreten am 1. Juli 2014; zuletzt geändert am 17. Dezember 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 14. Januar 2021 B4); Inkrafttreten: 1. Januar 2021

### **Anlage 1 Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Diabetes mellitus Typ 2**

1 Behandlung nach dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft unter Berücksichtigung von evidenzbasierten Leitlinien oder nach der jeweils besten, verfügbaren Evidenz sowie unter Berücksichtigung des jeweiligen Versorgungssektors (§ 137f Abs. 2 Satz 2 Nr. 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch, SGB V)

...

#### 1.3 Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

##### 1.3.1 Therapieziele

Die Therapie dient der Erhöhung der Lebenserwartung sowie der Erhaltung oder der Verbesserung der von einem Diabetes mellitus Typ 2 beeinträchtigten Lebensqualität. Dabei sind in Abhängigkeit z. B. von Alter und Begleiterkrankungen der Patientin oder des Patienten folgende individuelle Therapieziele anzustreben:

- Vermeidung von Symptomen der Erkrankung (z. B. Polyurie, Polydipsie, Abgeschlagenheit) einschließlich der Vermeidung neuropathischer Symptome, Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere schwere oder rezidivierende Hypoglykämien) sowie schwerer hyperglykämischer Stoffwechsellentgleisungen,
- Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität,
- Vermeidung der mikrovaskulären Folgeschäden (insbesondere Retinopathie mit schwerer Sehbehinderung oder Erblindung, Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie),
- Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und/oder osteoarthropathischen Läsionen und von Amputationen.

#### 1.5 Blutglukosesenkende medikamentöse Therapie

##### 1.5.1 Grundsätze der Wirkstoffauswahl

Bei der Wirkstoffauswahl zur antidiabetischen Therapie sind neben der Beachtung von Zulassung, Verordnungsfähigkeit und Kontraindikationen prinzipiell folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Beleg der Wirksamkeit anhand klinisch relevanter mikro- und makrovaskulärer Endpunkte
- Eignung von Wirkungsmechanismus, Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil (z. B. Risiko von Hypoglykämien und Gewichtszunahme), Arzneimittelinteraktionen und Pharmakokinetik für die individuelle Indikationsstellung
- individuelle Wirkung und Verträglichkeit
- Patientensicherheit
- individuelle Patientenbedürfnisse im Sinne eines „shared-decision-making“.

Kontrollierte Studien mit klinischen Endpunkten (Tod, Infarkt, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Amputation etc.) sind das wichtigste Instrument zum Wirksamkeitsnachweis einer Therapie und daher auch wichtigste Grundlage aller Therapieentscheidungen.

Antidiabetika mit gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte:

- Metformin
- Sulfonylharnstoffe (SH) Glibenclamid und Gliclazid
- Insulin.

Antidiabetika ohne gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte:

- Alpha-Glukosidasehemmer
- DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Gliptine)
- SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine), außer Empagliflozin in der unten genannten Indikation
- Glinide
- GLP-1-Rezeptoragonisten (Inkretinmimetika, GLP-1-Analoga) außer Liraglutid in der unten genannten Indikation
- Andere Antidiabetika (z. B. Glimepirid).

Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit Medikamenten zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren behandelt werden, können bei unzureichender Kontrolle des Diabetes mellitus / bei unzureichender Blutzuckerkontrolle von Empagliflozin in Kombination mit mindestens einem weiteren oralen Antidiabetikum und/oder mit Insulin profitieren.

#### 1.5.2 Primärtherapie (Monotherapie)

Metformin ist bevorzugt zu verwenden. Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid) können als Alternative bei Unverträglichkeiten gegenüber Metformin eingesetzt werden. Eine Überlegenheit für Insulin als Ersttherapie gegenüber diesen oralen Antidiabetika in Monotherapie ist nicht belegt. Bei hohem Ausgangsblutzucker und HbA1c-Wert und erforderlicher starker Wirkung kann auch im Rahmen der Ersttherapie der Einsatz von Insulin notwendig sein.

#### 1.5.3 Therapieeskalation/Kombinationstherapie

Reicht die primäre Monotherapie nicht aus, um das HbA1c-Ziel zu erreichen, kann eine Kombination mehrerer Antidiabetika helfen, den Blutzucker besser zu kontrollieren. Für entsprechende Therapieregime sind Langzeitstudien zu berücksichtigen, die einen Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte bzw. die Langzeitsicherheit belegen. Eine Nutzen-Schaden-Abwägung muss sorgfältig vorgenommen werden.

---

### **G-BA, 2020 [29].**

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), zuletzt geändert am 17. Dezember 2020

## **20. Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) zur Therapiesteuerung bei Patientinnen und Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus**

### **§ 1 Beschreibung der Methode**

Bei der Intervention der kontinuierlichen interstitiellen Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) wird mittels eines Sensors kontinuierlich der Glukosegehalt in der interstitiellen Flüssigkeit des Unterhautfettgewebes gemessen. Anschließend überträgt ein mit dem Sensor verbundener Transmitter die Messwerte automatisch an das Empfangsgerät. Es werden kontinuierlich Messwerte und der Trend zum Glukosegehalt ausgegeben. Anhand einer Alarmfunktion mit individuell einstellbaren Grenzwerten warnt das Gerät vor dem Erreichen zu hoher oder zu niedriger Glukosewerte.

## **§ 2 Indikation**

(1) Die Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) darf zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden

1. bei Patientinnen und Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus,
2. die einer intensivierten Insulinbehandlung bedürfen, in dieser geschult sind und diese bereits anwenden,
3. insbesondere dann, wenn die zwischen Ärztin oder Arzt und Patientin oder Patient festgelegten individuellen Therapieziele zur Stoffwechseleinstellung auch bei Beachtung der jeweiligen Lebenssituation der Patientin oder des Patienten nicht erreicht werden können
4. und wenn die Voraussetzungen des § 3 vorliegen.

(2) Als intensiviert ist eine Insulintherapie anzusehen, bei der die Patientin oder der Patient entsprechend ihres oder seines Lebensstils den Zeitpunkt und die Zusammensetzung der Mahlzeit selbst frei festlegt und dementsprechend die Dosierung des Mahlzeiteninsulins anhand der Menge der aufzunehmenden Kohlenhydrate und der Höhe des präprandialen Blutzuckerspiegels steuert.

## **§ 3 Vorgaben zur Qualitätssicherung**

(1) Im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung darf die Kontinuierliche interstitielle Glukosemessung mit Real-Time-Messgeräten (rtCGM) nur bei Erfüllung der in den folgenden Absätzen aufgeführten Qualitätssicherungsvorgaben durchgeführt werden:

(2) Zur Durchführung der Methode rtCGM im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung berechtigt sind:

1. Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie oder
2. Fachärzte für Innere Medizin, für Allgemeinmedizin oder für Kinder- und Jugendmedizin jeweils mit der Anerkennung „Diabetologie“ oder „Diabetologe Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)“ bzw. mit vergleichbarer Qualifikation oder
3. Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit der Anerkennung „Kinder- Endokrinologie und -Diabetologie“.

Die in der Richtlinie verwendeten Facharzt-, Schwerpunkt- und Zusatzbezeichnungen richten sich nach der (Muster-) Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer und schließen auch diejenigen Ärzte ein, welche eine entsprechende Bezeichnung nach altem Recht führen.

(3) Die Patientin oder der Patient muss zeitnah im Zuge der Verordnung und vor der ersten Anwendung des rtCGM über die Schulungsinhalte zur intensivierten Insulintherapie (ICT und gegebenenfalls zur Insulinpumpe) hinausgehend, hinsichtlich der sicheren Anwendung des Gerätes, insbesondere der Bedeutung der Blutglukose-Selbstmessung und der durch das Gerät zur Verfügung gestellten Trends unter Berücksichtigung des individuellen Bedarfs und eventuell vorhandener Vorkenntnisse geschult werden.

(4) Die Ärztin oder der Arzt und die Patientin oder der Patient legen gemeinsam ein individuelles Therapieziel unter Nutzung der rtCGM fest. Die Ärztin oder der Arzt dokumentiert das Therapieziel und im Verlauf der weiteren Behandlung die Zielerreichung.

(5) Das eingesetzte Gerät muss ein zugelassenes Medizinprodukt zur kontinuierlichen interstitiellen Glukosemessung mit Real-Time-Messung (rtCGM) sein. Anhand einer Alarmfunktion mit individuell einstellbaren Grenzwerten muss das Gerät vor dem Erreichen zu hoher oder zu niedriger Glukosewerte warnen können. Das Empfangsgerät kann in eine Insulinpumpe integriert sein.

(6) Soweit der Einsatz des Gerätes eine Verwendung, Erhebung, Verarbeitung oder Nutzung personenbezogener oder personen-beziehbarer Daten vorsieht, muss sichergestellt sein, dass diese allein zum Zwecke der Behandlung der Patientin oder des Patienten erfolgen und eine Nutzung ohne Zugriff Dritter, insbesondere der Hersteller, möglich ist.

---

## **G-BA, 2020 [48].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Oktober 2020 - Insulin glargin/Lixisenatid (neues Anwendungsgebiet: Diabetes Mellitus Typ 2, Kombination mit Metformin und mit SGLT-2-Inhibitoren)

### **Anwendungsgebiet**

Suliqua wird als Ergänzung zu Diät und Bewegung zusätzlich zu Metformin mit oder ohne SGLT-2-Inhibitoren zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet.

*Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf die neue Kombinationstherapie bestehend aus Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin + SGLT-2-Inhibitoren.*

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin oder
- Humaninsulin + Liraglutid oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten<sup>1</sup>

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Insulin glargin/Lixisenatid + Metformin + SGLT-2-Inhibitoren gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

<sup>1</sup> zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827



---

## G-BA, 2020 [27].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dulaglutid (Erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse gem. §13: Diabetes mellitus Typ 2) vom 16. Juli 2020

### Anwendungsgebiet

Trulicity ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrolliertem Typ 2 Diabetes mellitus unterstützend zu Diät und Bewegung:

- als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist
  - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus.
- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist.
  - b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
  - c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
  - d) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren
    - d1) bei Patienten ohne Niereninsuffizienz
    - d2) bei Patienten mit moderater oder schwerer Niereninsuffizienz gemäß einer chronischen Nierenerkrankung CKD Stadium 3 und 4, definiert über einen eGFRWert < 60 bis  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

- a) Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
- b)
  - Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
  - Metformin + Empagliflozin oder
  - Metformin + Liraglutid
    - Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten<sup>1</sup>
- c)
  - Humaninsulin + Metformin oder
  - Humaninsulin + Empagliflozin oder
  - Humaninsulin + Liraglutid oder
  - Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind



Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten<sup>2</sup>

- d) d1) Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin oder Liraglutid)

Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten<sup>2</sup>

d2) Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Liraglutid) Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten<sup>1</sup>

### Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Zusatznutzen nicht belegt
- b) Zusatznutzen nicht belegt
- c) Zusatznutzen nicht belegt
- d) d1) Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
- d2) Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

1 zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll: Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827

2 zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827

---

## G-BA, 2019 [57].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. November 2019 - Empagliflozin/Linagliptin

### Anwendungsgebiet

Glyxambi ist eine Fixdosiskombination aus Empagliflozin und Linagliptin, wird angewendet bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus:

- zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Metformin und/oder Sulfonylharnstoff (SH) und eine der Monosubstanzen von Glyxambi zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen
- wenn der Patient bereits mit der freien Kombination von Empagliflozin und Linagliptin<sup>1</sup> behandelt wird.

Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Empagliflozin oder Linagliptin<sup>1</sup>) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin<sup>2</sup> oder

- Humaninsulin + Liraglutid<sup>2</sup> oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

### Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1 Linagliptin als Monopräparat ist derzeit in Deutschland nicht in Verkehr.

2 Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

---

### G-BA, 2019 [51].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Oktober 2014 / 16. Mai 2019 / 4. Juli 2019 - Insulin degludec

### Anwendungsgebiet

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.

#### „In der Mono- oder Kombinationstherapie

a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

a)

- Humaninsulin + Metformin oder
  - Humaninsulin + Empagliflozin<sup>1</sup> ode
  - Humaninsulin + Liraglutid<sup>1</sup> od
  - Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind
- b) Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin<sup>1</sup> oder Liraglutid<sup>1</sup>)

### Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.  
b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1 Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, eines insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al.

---

## G-BA, 2019 [53].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Dezember 2019 - Dapagliflozin/Metformin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse: Diabetes mellitus Typ 2)

### Anwendungsgebiet

Xigduo® ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus indiziert, als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

- bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend kontrolliert wird
- in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln unzureichend kontrolliert sind
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Dapagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

a1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko<sup>1</sup>

a2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko<sup>1</sup>, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>2</sup> erhalten

b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (darunter Metformin, außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

b1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko<sup>1</sup>

b2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko<sup>1</sup>, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>2</sup> erhalten

c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

c1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko<sup>1</sup>

c2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko<sup>1</sup>, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>2</sup> erhalten

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

a1)

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin

a2)

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin oder
- Metformin + Liraglutid<sup>3</sup>

b1) Humaninsulin + Metformin

b2)

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin<sup>3</sup> oder
- Humaninsulin + Liraglutid<sup>3</sup> oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

c1) Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)

c2) Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin<sup>3</sup> oder Liraglutid<sup>3</sup>)

### Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

a1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

b1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

c1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c2) Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

1 hohes kardiovaskuläres Risiko ist im vorliegenden Fall anhand der DECLARE-TIMI 58-Studie (siehe Studienprotokoll, Wiviott et. al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019; 380(4):347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389) definiert und hier näherungsweise zusammengefasst als  $\geq 40$  Jahre mit mindestens einer kardiovaskulären Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder Frauen  $\geq 60$  Jahre und Männer  $\geq 55$  Jahre mit mindestens einem Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Dyslipidämie, Hypertonie, aktuelles Rauchen mit  $\geq 5$  Zigaretten / Tag für mindestens ein Jahr zum Zeitpunkt der Randomisierung)<sup>2</sup> Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker

<sup>3</sup> Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

---

### G-BA, 2019 [33].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL): Anlage XII - (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Ertugliflozin/ Sitagliptin; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. November 2018 / 4. Juli 2019

#### Anwendungsgebiet

Steglujan ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2 Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt:

- bei Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in Steglujan enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann.

- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin in Form von einzelnen Tabletten behandelt werden<sup>1</sup>.

#### Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Ertugliflozin oder Sitagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind:

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin<sup>2</sup> oder
- Humaninsulin + Liraglutid oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

#### Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1 Ertugliflozin als Monopräparat ist derzeit in Deutschland nicht in Verkehr.

2 Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

---

#### G-BA, 2019 [49].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. August 2018 / 4. Juli 2019 - Insulin glargin/Lixisenatid.

#### Anwendungsgebiet

Suliqua wird in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet, wenn Metformin allein oder Metformin in Kombination mit einem anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimittel oder mit Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend reguliert

- a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (ausschließlich orale, inklusive Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin<sup>1</sup> oder
- Humaninsulin + Liraglutid<sup>1</sup> oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.

### Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit Insulin (mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel, hier Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin<sup>1</sup> oder Liraglutid<sup>1</sup>)

### Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1) Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

---

## G-BA, 2019 [52].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Dezember 2019 - Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse: Diabetes mellitus Typ 2)

### Anwendungsgebiet

„Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung von unzureichend kontrolliertem Typ-2-Diabetes mellitus in Ergänzung zu einer Diät und Bewegung

– als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird

– zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Typ-2-Diabetes.

a) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und für die die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit nicht geeignet ist

a1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko<sup>1</sup>

a2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko<sup>1</sup>, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>2</sup> erhalten

b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

b1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko<sup>1</sup>

b2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko<sup>1</sup>, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>2</sup> erhalten

c) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

c1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko<sup>1</sup>

c2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko<sup>1</sup>, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>2</sup> erhalten

d) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit Insulin (mit oder ohne einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

d1) bei Patienten ohne hohes kardiovaskuläres Risiko<sup>1</sup>

d2) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko<sup>1</sup>, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>2</sup> erhalten

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

a1) Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

a2) Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

b1)

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin

b2)

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin oder
- Metformin + Liraglutid<sup>3</sup>

c1)

- Humaninsulin + Metformin oder
- nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist

c2)

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin<sup>3</sup> oder
- Humaninsulin + Liraglutid<sup>3</sup> oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

d1) Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin)

d2) Die Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin<sup>3</sup> oder Liraglutid<sup>3</sup>)

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

a1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



- b1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b2) Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.
- c1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- c2) Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.
- d1) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- d2) Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

1 hohes kardiovaskuläres Risiko ist im vorliegenden Fall anhand der DECLARE-TIMI 58-Studie (siehe Studienprotokoll, Wiviott et. al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019; 380(4):347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389) definiert und hier näherungsweise zusammengefasst als  $\geq 40$  Jahre mit mindestens einer kardiovaskulären Erkrankung (ischämische Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder Frauen  $\geq 60$  Jahre und Männer  $\geq 55$  Jahre mit mindestens einem Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Dyslipidämie, Hypertonie, aktuelles Rauchen mit  $\geq 5$  Zigaretten / Tag für mindestens ein Jahr zum Zeitpunkt der Randomisierung).

2 Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker

3 Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

---

## G-BA, 2019 [46].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 / 22. März 2019 / 4. Juli 2019 - Sitagliptin

### Anwendungsgebiet

Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Januvia®/Xelevia® indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

Als Monotherapie:

- bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.

Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit:

- Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken.
- einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.
- einem Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma (PPAR $\gamma$ )-Agonisten (d.h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines PPAR $\gamma$ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPAR $\gamma$ -Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken.<sup>2</sup>

Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit:

- einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.



- einem PPAR $\gamma$ -Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPAR $\gamma$ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.<sup>2</sup>

Januvia<sup>®</sup>/Xelevia<sup>®</sup> ist auch zusätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.

a) Für die Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist:

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin oder
- Metformin + Liraglutid<sup>3</sup>

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

c) In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen/ Unverträglichkeit nicht geeignet ist:

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken:

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

e) In Kombination mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken:

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1 Zulassungen vom 29.07.2009 (a), 21.03.2007 (b), 19.12.2007 (c), 02.06.2009 (d), 09.11.2009 (e).

2 Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (AM-Richtlinie, Anlage III) entfällt diese Wirkstoffkombination für die Nutzenbewertung von Sitagliptin nach § 35a SGB V.

3 Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokoll: Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827)

---

## **G-BA, 2018 [32].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Februar 2018 - Saxagliptin/Metformin

### **Anwendungsgebiet**

Komboglyze ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern:

- Bei Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind.
- In Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind.
- Bei Patienten, die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

Hinweis: Der vorliegende Beschluss bezieht sich nur auf die Kombination von Saxagliptin/Metformin mit anderen Arzneimitteln außer Insulin oder Sulfonylharnstoffen zur Behandlung des Diabetes.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin<sup>1</sup> oder
- Humaninsulin + Liraglutid<sup>1</sup> oder

- Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin<sup>1</sup> und Liraglutid<sup>1</sup> gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1 Empagliflozin und Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827)

---

### **G-BA, 2016 [37].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. September 2016 - Empagliflozin

#### **Anwendungsgebiet**

Jardiance® ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als:

- Monotherapie: Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.
- Add-on-Kombinationstherapie: In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für zurzeit vorliegende Daten zu verschiedenen Kombinationen).

a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird

a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>1</sup>

#### **Vergleichstherapie:**

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

#### **Ausmaß des Zusatznutzens:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>1</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>2</sup>

#### **Vergleichstherapie:**

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren<sup>2</sup>

#### **Ausmaß des Zusatznutzens:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin

b1.1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>1</sup>

**Vergleichstherapie:**

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

**Ausmaß des Zusatznutzens:**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

b1.2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>1</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren<sup>2</sup>:

**Vergleichstherapie:**

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren<sup>2</sup>

**Ausmaß des Zusatznutzens:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin

b2.1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>1</sup>

**Vergleichstherapie:**

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

**Ausmaß des Zusatznutzens:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2.2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>1</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren<sup>2</sup>

**Vergleichstherapie:**

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren<sup>2</sup>

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

**Ausmaß des Zusatznutzens:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren

c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>1</sup>

**Vergleichstherapie:**

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

**Ausmaß des Zusatznutzens:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>1</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren<sup>2</sup>

**Vergleichstherapie:**

Metformin + Humaninsulin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren<sup>2</sup>

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

**Ausmaß des Zusatznutzens:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)

d1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>1</sup>

**Vergleichstherapie**

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>1</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren<sup>2</sup>

**Vergleichstherapie:**

Metformin + Humaninsulin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>2</sup>

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

1 manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ist im vorliegenden Fall anhand der EMPA-REG-Outcome-Studie (siehe Studienprotokoll, Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720) definiert und hier näherungsweise zusammengefasst als mind. eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit  $\geq 50\%$  Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung.

---

**G-BA, 2016 [38].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. September 2016 - Empagliflozin/Metformin

**Anwendungsgebiet**

Synjardy® ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt

- bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind.
- bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1 für zurzeit vorliegende Daten zu verschiedenen Kombinationen).
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden.

a) Zweifachkombination Empagliflozin mit Metformin bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind:

a1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>1</sup>

**Vergleichstherapie**

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>1</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>2</sup>

**Vergleichstherapie**

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren<sup>2</sup>

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit diesen anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind:

b1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>1</sup>

**Vergleichstherapie**

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>1</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>2</sup>

### **Vergleichstherapie**

Humaninsulin + Metformin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren<sup>2</sup>

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Kombinationstherapie mit Insulin bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind:

c1) bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung<sup>1</sup>

### **Vergleichstherapie**

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c2) bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung<sup>1</sup> in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren<sup>2</sup>

### **Vergleichstherapie**

Humaninsulin + Metformin in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

<sup>1</sup> manifeste kardiovaskuläre Erkrankung ist im vorliegenden Fall anhand der EMPA-REG-Outcome-Studie (siehe Studienprotokoll, Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720) definiert und hier näherungsweise zusammengefasst als mind. eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit  $\geq 50\%$  Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung.

<sup>2</sup> Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker

---

## **G-BA, 2016 [39].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum

Beschluss vom 4. Februar 2016 - Insulin degludec/Liraglutid (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit oralen Antidiabetika)

### **Anwendungsgebiet**

Xultophy wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren.

### **Vergleichstherapie**

Metformin plus Humaninsulin

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### **G-BA, 2016 [45].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Sitagliptin/Metformin

### **Anwendungsgebiet**

Für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus:

Janumet®/Velmetia® ist zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten indiziert, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden.

Janumet®/Velmetia® ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (z. B. als Dreifachtherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.

Janumet®/Velmetia® ist als Dreifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma (PPAR $\gamma$ )-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen die jeweils höchste vertragene Dosis von Metformin und einem PPAR $\gamma$ -Agonisten nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.<sup>2</sup>

Janumet®/Velmetia® ist auch zusätzlich zu Insulin (d. h. als Dreifachtherapie) indiziert als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.

a) Zweifachkombination Sitagliptin/Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

### **Vergleichstherapie**

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)



### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken:

#### **Vergleichstherapie**

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist.)

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken:

#### **Vergleichstherapie**

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist.)

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

## **G-BA, 2016 [43].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 – Saxagliptin

### **Anwendungsgebiet**

Onglyza ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

Als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.<sup>2</sup>

Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit

- Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.<sup>3</sup>

Als orale Dreifachtherapie

- in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

a) In Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

#### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)

#### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

#### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert:

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

#### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2 Die Monotherapie ist nicht Bestandteil des hier zugrunde liegenden, befristeten Beschlusses für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Saxagliptin.

3 Aufgrund des Verordnungs Ausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (AM-Richtlinie, Anlage III) entfällt diese Wirkstoffkombination für die Nutzenbewertung von Saxagliptin nach § 35a SGB V.

---

## **G-BA, 2016 [44].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Saxagliptin/Metformin

### **Anwendungsgebiet**

Komboglyze® ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

Komboglyze® ist auch in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

Komboglyze® ist auch in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.<sup>2</sup>

a) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind:

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

2 Die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff ist nicht Bestandteil des hier zugrunde liegenden, befristeten Beschlusses für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Saxagliptin/Metformin.

---

## **G-BA, 2015 [47].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Oktober 2015 - Insulin degludec/Liraglutid

### **Anwendungsgebiet**

Xultophy® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren

a) Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine orale antidiabetische Kombinationstherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht:

### **Vergleichstherapie**

Metformin plus Humaninsulin

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet oder Metformin in Kombination mit Insulin nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit oralen Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn diese oralen Antidiabetika in Kombination mit Basalinsulin zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen:

b1) in der Kombination mit Metformin:

### **Vergleichstherapie**

Humaninsulin plus ggf. Metformin

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt<sup>1</sup>:

b2) in Kombination mit oralen Antidiabetika (außer Metformin):

### **Vergleichstherapie**

Humaninsulin plus ggf. Metformin

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1 Die vergleichende Bewertung erfolgt auf der Grundlage eines direkten Vergleichs von Insulin degludec/Liraglutid in Kombination mit Metformin gegenüber der Kombination aus einem langwirksamen Insulin-Analogen (Insulin glargin) mit Metformin.

---

**G-BA, 2015 [54].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015/ 16. Juli 2015 - Albiglutid

**Anwendungsgebiet**

Albiglutid (Eperzan®) ist bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung indiziert als:

Monotherapie

- Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird.

Kombinationstherapie

- In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckereinstellung nicht ausreichen bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet angesehen wird

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

**Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt

b1) In der Zweifachkombination mit Metformin

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

**Ausmaß des Zusatznutzens**

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen

b2) In der Zweifachkombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Metformin und Insulin

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

**Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senken

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

**Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orale Antidiabetika)

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

**Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2015 [55].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. August 2015 - Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus, Patienten ab 1 Jahr)

**Anwendungsgebiet**

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.

*Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet vom 30. Januar 2015 (größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln), d. h. auf die Behandlung des Diabetes mellitus bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 1 Jahr.*

a) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Humaninsulin

**Ausmaß des Zusatznutzens<sup>1</sup>**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr in der Monotherapie:

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Humaninsulin

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Kindern ab 1 Jahr in Kombination mit anderen Antidiabetika:

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Humaninsulin plus Metformin

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1 Die vergleichende Bewertung erfolgt auf der Grundlage eines direkten Vergleichs von Insulin degludec in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin-Analogen (Insulin aspart) gegenüber der Kombination aus einem langwirksamen Insulin-Analogen (Insulin detemir) mit einem kurzwirksamen Insulin-Analogen (Insulin aspart).

---

### **G-BA, 2015 [36].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2013 / 23. Januar 2014 / 21. Mai 2015 – Vildagliptin

### **Anwendungsgebiet**

Galvus®/Jalra® /Xiliarx® ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2

Als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist.

In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit

- Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist,
- einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist,
- einem Thiazolidindion bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.<sup>1</sup>

In einer oralen Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

Vildagliptin ist auch für die Anwendung in Kombination mit Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

a) Monotherapie, bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

**Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Zweifachkombination Vildagliptin mit Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin

**Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1 Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (AM-Richtlinie, Anlage III) entfällt dieses Anwendungsgebiet für die Nutzenbewertung von Vildagliptin nach § 35a SGB V.

---

**G-BA, 2015 [41].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. Februar 2015 - Canagliflozin/Metformin.

**Anwendungsgebiet**

Vokanamet wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle:

- bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert,
- bei Patienten, bei denen Metformin in den maximal verträglichen Dosen zusammen mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für Daten zu verschiedenen Kombinationstherapien)
- bei Patienten, die bereits Canagliflozin und Metformin als separate Tabletten erhalten.

a) Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin in der maximal verträglichen Dosis den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin

**Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



b) Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln außer Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).

**Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Kombinationstherapie mit Insulin, wenn der Blutzucker mit Metformin und Insulin zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert wird

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).

**Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2014 [42].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. September 2013 / 23. Januar 2014 – Lixisenatid.

**Anwendungsgebiet**

Lyxumia® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.

a) Add-on Kombinationstherapie mit Metformin, wenn Metformin den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend senkt:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin

**Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Add-on Zweifach-Kombination mit einem oralen Antidiabetikum (außer Metformin), wenn dieses zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Add-on Dreifach-Kombination mit oralen Antidiabetika, wenn diese zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken:

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

d) Add-on Kombination mit einem Basalinsulin mit oder ohne Metformin, wenn Basalinsulin (mit oder ohne Metformin) zusammen mit einer Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

## **G-BA, 2014 [56].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Februar 2013 / 23. Januar 2014 – Linagliptin

### **Anwendungsgebiet**

Trajenta® ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

als Monotherapie

- bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.

als Kombinationstherapie

- in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen,
- in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

a) Monotherapie

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

### **b) Zweifachkombinationstherapie: Linagliptin + Metformin**

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### **G-BA, 2014 [50].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Mai 2013 / 23. Januar 2014 - Linagliptin (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne Metformin)

### **Anwendungsgebiet**

Trajenta® ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

- in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Zweifachkombination von Metformin + Humaninsulin.

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist.)

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

---

### **G-BA, 2014 [35].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2013 / 23. Januar 2014 - Vildagliptin/Metformin

### **Anwendungsgebiet**

Eucreas®/Icandra®/Zomarist® ist für die Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus indiziert:

- Eucreas®/ Icandra®/ Zomarist® ist für die Behandlung von Erwachsenen indiziert, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist oder die bereits mit einer Kombination aus Vildagliptin und Metformin in separaten Tabletten behandelt werden.
- Eucreas®/ Icandra®/ Zomarist® ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. Dreifachkombinationstherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können.
- Eucreas®/ Icandra®/ Zomarist® ist als Dreifachkombinationstherapie mit Insulin zusätzlich zu Diät und Bewegung indiziert, um die glykämische Kontrolle bei Patienten zu verbessern, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

a) Zweifachkombination Vildagliptin/Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimепirid)

**Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Dreifachkombination Vildagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt werden können:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist.)

**Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Kombination Vildagliptin/Metformin mit Insulin, wenn eine stabile Insulindosis und Metformin allein zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist.)

**Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2014 [40].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. September 2014 – Canagliflozin.

### **Anwendungsgebiet**

Invokana® wird angewendet bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zur Blutzuckerkontrolle als:

#### Monotherapie

- Bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird.

#### Kombinationstherapie

- Als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationstherapien).

a) In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Gegenanzeigen als ungeeignet erachtet wird

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit Metformin)

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) In Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert (Kombination mit einem Sulfonylharnstoff)

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen.)

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) In Kombination mit mindestens zwei anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

e) In Kombination mit Insulin (mit oder ohne orales Antidiabetikum)

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Metformin + Humaninsulin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich.)

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### **G-BA, 2014 [34].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2013 / 23. Januar 2014 - Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus, Kombination mit einem Sulfonylharnstoff).

### **Anwendungsgebiet**

Komboglyze® ist auch in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Dreifachkombination Saxagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

---

### **IQWiG, 2017 [65].**

Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid; Rapid Report; Auftrag A17-09

## **Fragestellung**

Bewertung der Langzeitstudie LEADER im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

## **Methodik**

Population: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem HbA1c-Wert von  $\geq 7,0\%$  und einem Alter von mindestens 50 Jahren. Bei Patientinnen und Patienten ab 50 Jahren musste dabei zusätzlich eine kardiovaskuläre Erkrankung vorliegen, bei Patientinnen und Patienten ab 60 Jahren war das Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für eine kardiovaskuläre Erkrankung ausreichend.

Intervention: Liraglutid + antidiabetischen Standardtherapie (blutzuckersenkende und kardiovaskuläre Therapie) OHNE GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren oder Pramlintid

Komparator: Placebo + antidiabetischen Standardtherapie (blutzuckersenkende und kardiovaskuläre Therapie) OHNE GLP-1-Rezeptoragonisten, DPP-4-Inhibitoren oder Pramlintid

Endpunkte: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen

## **Ergebnisse**

Eingeschlossene Patienten: 9340

Qualität der Studie: Trotz des überwiegend niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist die Aussagesicherheit der Studie niedrig, da im Verlauf der Studie bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten die Studienvorgaben zur blutzucker- und blutdrucksenkenden Therapieeskalation nicht ausreichend umgesetzt wurden. Daher ist auch die Aussagesicherheit für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt der Studie LEADER niedrig.

Studienergebnisse:

- Gesamtmortalität: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liraglutid.
- Major Adverse Cardiovascular Event (MACE):
  - zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall
  - statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liraglutid. Dies gilt auch für die Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod.
  - keine statistisch signifikanten Unterschiede für weitere Endpunkte
- SUE: unzureichend interpretierbar
- SUE oder nicht schwerwiegendes Medical Event of Special Interest (MESI): statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Liraglutid für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts insgesamt sowie für die Einzelereignisse Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen.
- Abbruch wegen SUE oder nicht schwerwiegendem MESI: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Vergleichsbehandlung. Patientinnen und Patienten im Liraglutidarm brachen die Behandlung häufiger aufgrund eines SUE oder nicht schwerwiegenden MESI ab.
- Hypoglykämien:
  - Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert  $< 56$  mg/dl zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liraglutid.

- Für die Endpunkte symptomatische Hypoglykämien mit einem Plasmaglukosewert  $\leq 70$  mg/dl und schwere Hypoglykämien zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die positiven und negativen Effekte von Liraglutid zusätzlich zu einer antidiabetischen Standardtherapie, die sich aus der Studie LEADER ergeben, unterscheiden sich je nach Ausprägung einer Nierenfunktionsstörung zu Studienbeginn

### **Patientengruppe mit einer eGFR $< 60$ ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**

*Tabelle 1: Positive und negative Effekte von Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + antidiabetische Standardtherapie in der Studie LEADER (berechnet nach MDRD)*

| <b>Positive Effekte</b>  | <b>Negative Effekte</b>  |
|--|--|
| Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtmortalität</li> </ul>  |  |
| Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MACE<sup>a</sup></li> <li>▪ nicht tödlicher Schlaganfall</li> <li>▪ alle Schlaganfälle</li> <li>▪ stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz<sup>b</sup></li> </ul>   |  |
| Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose <math>&lt; 56</math> mg/dl)</li> </ul>   | Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SUE oder nicht schwerwiegendes MESI <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen)</li> </ul> </li> </ul> |
| <p>a: kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall<br/> b: gilt nur für die Patientengruppe mit einer kardiovaskulären Erkrankung<br/> eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event;<br/> MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MESI: Medical Event of Special Interest;<br/> SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> |  |



## Patientengruppe mit einer eGFR $\geq$ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

*Tabelle 2: Positive und negative Effekte von Liraglutid + antidiabetische Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + antidiabetische Standardtherapie in der Studie LEADER (berechnet nach MDRD)*

| Positive Effekte   | Negative Effekte  |
|--|---|
| Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtmortalität</li> </ul>  |   |
| Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stationäre Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz<sup>a</sup></li> </ul>   |   |
| Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ symptomatische Hypoglykämien (Plasmaglukose &lt; 56 mg/dl)</li> </ul>  | Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SUE oder nicht schwerwiegendes MESI               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen)</li> </ul> </li> <li>▪ Abbruch wegen SUE oder nicht schwerwiegendem MESI</li> </ul> |
| a: gilt nur für die Patientengruppe mit einer kardiovaskulären Erkrankung<br>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MACE: Major Adverse Cardiovascular Event;<br>MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MESI: Medical Event of Special Interest;<br>SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |   |

### Fazit

Insgesamt ist unklar, ob die in der Studie beobachteten Effekte zu den kardiovaskulären Endpunkten auf Liraglutid zurückzuführen sind oder auf die unterschiedliche Behandlungsqualität in den Behandlungsgruppen. Demgegenüber ist die Hypoglykämierate in der Interventionsgruppe trotz forcierter Titration von Liraglutid und insgesamt stärkerer Blutzuckersenkung geringer als in der Kontrollgruppe, sodass für diesen Endpunkt von einem substanzspezifischen Effekt von Liraglutid ausgegangen werden kann.

## 3.2 Cochrane Reviews

---

**Gnesin F et al., 2020 [61].**

Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus

### **Fragestellung**

To assess the effects of metformin monotherapy in adults with type 2 diabetes mellitus.

### **Methodik**

#### Population:

- Adults (18 years or more) with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

#### Intervention:

- Metformin monotherapy

#### Komparator:

- No intervention or other glucose-lowering drugs (sulphonylureas, insulin, thiazolidinediones, DPP-4i, glucagon-like peptide 1-analogue, meglitinides)

#### Endpunkte:

- Primary outcomes: All-cause mortality, Serious adverse events, Health-related quality of life.
- Secondary outcomes: Cardiovascular mortality, Non-fatal myocardial infarction, Non-fatal stroke, End-stage renal disease, Blindness, Severe hypoglycaemia

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Identification of eligible studies was based on the results of the AHRQ report (Bolen S, Tseng E, Hutfless S, Segal JB, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes medications for adults with type 2 diabetes: an update. Comparative Effectiveness Review No. 173. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality 2016 Apr. AHRQ Publication No. 16-EHC013-EF 2016.)
- Search was topped-up with their own search strategy from 2014 to December 2019: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE Ovid, Embase Ovid, ClinicalTrials.gov, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane 'Risk of bias' assessment tool

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 completed trials in qualitative synthesis (n= 10,680)
- 14 completed trials in meta-analyses

#### Charakteristika der Population:

- Two trials compared metformin monotherapy with no intervention (Kiyici 2009; Teupe 1991). Seven trials compared metformin monotherapy with sulphonylureas (Campbell 1994; Derosa 2004; Erem 2014; Kahn 2006; Rahman 2011; UKPDS 34 1998; Yamanouchi 2005). Two trials compared metformin monotherapy with insulin (Onuchin 2010; UKPDS

34 1998). Seven trials compared metformin monotherapy with thiazolidinediones (Bilezikian 2013; Derosa 2009; Erem 2014; Kahn 2006; Kiyici 2009; Scherthner 2004; Yamanouchi 2005). Three trials compared metformin monotherapy with dipeptidyl peptidase 4-inhibitors (Pfützner 2011; Schweizer 2007; Williams-Herman 2010). One trial compared metformin monotherapy with a glucagon-like peptide 1-analogue (Umpierrez 2014). One trial compared metformin monotherapy with meglitinides (Derosa 2003).

- Mean and median duration of T2DM was approximately 3.7 years and 3.3 years, respectively.
- Two trials included only female participants (Bilezikian 2013; Onuchin 2010). In the remaining trials, the percentage of female participants ranged from 41% to 74%.
- Most participants were White people.
- Mean age of trial participants ranged from approximately 50.7 years to 64.0 years.
- Mean HbA1c at baseline ranged from 6.4% to 11.8%. Mean BMI at baseline ranged from 24.7 kg/m<sup>2</sup> to 34 kg/m<sup>2</sup>.
- The most frequent cointervention/comedication was diet and exercise. Four trials reported comorbidities of participants (Derosa 2009; Erem 2014; Kiyici 2009; Onuchin 2010). The most frequent comorbidity was hypertension.

Qualität der Studien:

|                      | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias): all-cause mortality | Blinding of participants and personnel (performance bias): blindness | Blinding of participants and personnel (performance bias): cardiovascular mortality | Blinding of participants and personnel (performance bias): end-stage renal disease | Blinding of participants and personnel (performance bias): health-related quality of life | Blinding of participants and personnel (performance bias): non-fatal myocardial infarction | Blinding of participants and personnel (performance bias): non-fatal stroke | Blinding of participants and personnel (performance bias): serious adverse events | Blinding of participants and personnel (performance bias): severe hypoglycaemia | Blinding of outcome assessment (detection bias): all-cause mortality | Blinding of outcome assessment (detection bias): blindness | Blinding of outcome assessment (detection bias): cardiovascular mortality | Blinding of outcome assessment (detection bias): end-stage renal disease | Blinding of outcome assessment (detection bias): health-related quality of life | Blinding of outcome assessment (detection bias): non-fatal myocardial infarction | Blinding of outcome assessment (detection bias): serious adverse events | Blinding of outcome assessment (detection bias): severe hypoglycaemia | Blinding of outcome assessment (detection bias): non-fatal stroke | Incomplete outcome data (attrition bias): all-cause mortality | Incomplete outcome data (attrition bias): blindness | Incomplete outcome data (attrition bias): cardiovascular mortality | Incomplete outcome data (attrition bias): end-stage renal disease | Incomplete outcome data (attrition bias): health-related quality of life | Incomplete outcome data (attrition bias): non-fatal myocardial infarction | Incomplete outcome data (attrition bias): non-fatal stroke | Incomplete outcome data (attrition bias): serious adverse events | Incomplete outcome data (attrition bias): severe hypoglycaemia | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |   |   |   |   |   |
|----------------------|---|---|--|--|---|--|---|--|---|---|---|--|--|---|--|---|--|---|---|---|---|---|--|---|--|---|--|--|--|--------------------------------------|------------|---|---|---|---|---|
| Bilezikian 2013      | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +  | +  | +  | +                                    | +          | + |   |   |   |   |
| Campbell 1994        | ?   | ?                                       | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +  | +  | +  | +                                    | +          | + |   |   |   |   |
| Derosa 2003          | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +  | +  | +  | +                                    | +          | + | + |   |   |   |
| Derosa 2004          | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +  | +  | +  | +                                    | +          | + | + |   |   |   |
| Derosa 2009          | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +  | +  | +  | +                                    | +          | + | + |   |   |   |
| Erem 2014            | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +  | +  | +  | +                                    | +          | + | + |   |   |   |
| Kahn 2006            | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +  | +  | +  | +                                    | +          | + | + | + |   |   |
| Kiyici 2009          | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +  | +  | +  | +                                    | +          | + | + | + |   |   |
| Onuchin 2010         | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +  | +  | +  | +                                    | +          | + | + | + |   |   |
| Pfützner 2011        | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +  | +  | +  | +                                    | +          | + | + | + |   |   |
| Rahusan 2011         | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +  | +  | +  | +                                    | +          | + | + | + | + |   |
| Scherthner 2004      | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +  | +  | +  | +                                    | +          | + | + | + | + |   |
| Schweizer 2007       | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +  | +  | +  | +                                    | +          | + | + | + | + |   |
| Teupe 1991           | ?   | ?                                       | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +  | +  | +  | +                                    | +          | + | + | + | + |   |
| UKPDS 34 1998        | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +  | +  | +  | +                                    | +          | + | + | + | + |   |
| Umpierrez 2014       | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +  | +  | +  | +                                    | +          | + | + | + | + |   |
| Williams-Herman 2010 | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +  | +  | +  | +                                    | +          | + | + | + | + | + |
| Yamanouchi 2005      | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +  | +  | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +   | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +  | +  | +  | +                                    | +          | + | + | + | + | + |

## Studienergebnisse:

### Summary of findings 1. Summary of findings of metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus: metformin versus insulin

#### Metformin monotherapy compared with insulin for adults with type 2 diabetes

**Patient:** people with type 2 diabetes

**Settings:** outpatients

**Intervention:** metformin monotherapy

**Comparison:** insulin

| Outcomes  | Insulin      | Metformin | No of participants (trials) | Certainty of the evidence (GRADE)    | Comments   |
|---|--------------|-----------|-----------------------------|--------------------------------------|--|
| <b>All-cause mortality</b>  | Not reported |           |                             |                                      |  |
| <b>Serious adverse events</b>   | Not reported |           |                             |                                      |  |
| <b>Health-related quality of life</b><br>(Short Form-36 version 2 questionnaire)<br>Follow-up: 1 year | See comment  |           | 91 (1)                      | ⊕⊕⊕⊕<br><b>very low</b> <sup>a</sup> | No substantial difference in mental or physical health-related quality of life between the intervention groups |

### Summary of findings 2. Summary of findings of metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus: metformin versus sulphonylureas

#### Metformin monotherapy compared with sulphonylureas for adults with type 2 diabetes

**Patient:** people with type 2 diabetes

**Settings:** outpatients

**Intervention:** metformin monotherapy

**Comparison:** sulphonylureas (glibenclamide/glyburide, gliclazide, glipizide, glimepiride)

| Outcomes  | Sulphonylureas (glibenclamide/glyburide, gliclazide, glipizide, glimepiride) | Metformin | No of participants (trials) | Certainty of the evidence (GRADE)    | Comments   |
|---|--|-----------|-----------------------------|--------------------------------------|--|
| <b>All-cause mortality</b><br>Follow-up: 1-4 years                    | See comment  |           | 3129 (4)                    | ⊕⊕⊕⊕<br><b>very low</b> <sup>a</sup> | 3 trials: no participant died (Campbell 1994; Derosa 2004; Erem 2014)<br>1 trial: 31/1454 participants (2.1%) in the metformin group died vs 31/1441 participants (2.2%) in the sulphonylurea group (Kahn 2006)          |
| <b>Serious adverse events (SAE)</b><br>Follow-up: 1-4 years           | See comment  |           | 3081 (3)                    | ⊕⊕⊕⊕<br><b>very low</b> <sup>a</sup> | 2 trials: no SAE occurred (Derosa 2004; Erem 2014)<br>1 trial: 331/1454 participants (22.8%) in the metformin group experienced a SAE compared with 308/1441 participants (21.4%) in the sulphonylurea group (Kahn 2006) |
| <b>Health-related quality of life</b>                                 | Not reported   |           |                             |                                      |  |
| <b>Cardiovascular mortality (CVM)</b><br>Follow-up: 1-4 years         | See comment  |           | 2940 (2)                    | ⊕⊕⊕⊕<br><b>very low</b> <sup>a</sup> | 1 trial: no CVM was observed (Erem 2014)<br>1 trial: 4/1455 participants (0.3%) in the metformin group died of cardiovascular reasons vs 8/1447 participants (0.6%) in the sulphonylurea group (Kahn 2006)               |
| <b>Non-fatal myocardial infarction (NFMI)</b><br>Follow-up: 1-4 years | See comment  |           | 3047 (3)                    | ⊕⊕⊕⊕<br><b>very low</b> <sup>a</sup> | 2 trials: no NFMI occurred (Erem 2014; Yamanouchi 2005)<br>1 trial: 21/1454 participants (1.4%) in the metformin group experienced a NFMI vs 15/1441 participants (1.0%) in the sulphonylurea group (Kahn 2006)          |
| <b>Non-fatal stroke (NFS)</b><br>Follow-up: 1-4 years                 | See comment  |           | 72 (1)                      | ⊕⊕⊕⊕<br><b>very low</b> <sup>a</sup> | 1 trial: no NFS occurred (Yamanouchi 2005)   |
| <b>End-stage renal disease</b>  | Not reported   |           |                             |                                      |  |

CI: confidence interval; NFMI: non-fatal myocardial infarction; NFS: non-fatal stroke; SAE: serious adverse event.

**Summary of findings 3. Summary of findings of metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus: metformin versus thiazolidinediones**

**Metformin monotherapy compared with thiazolidinediones for adults with type 2 diabetes**

**Patient:** people with type 2 diabetes

**Settings:** outpatients

**Intervention:** metformin monotherapy

**Comparison:** thiazolidinediones (pioglitazone, rosiglitazone)

| Outcomes  | Thiazolidinediones (pioglitazone, rosiglitazone) | Metformin monotherapy     | Relative effect (95% CI) | No of participants (trials) | Certainty of the evidence (GRADE) | Comments  |
|---|--|---------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|---|
| <b>All-cause mortality</b><br>Follow-up: 1-4 years                    | 16 per 1000                                      | 14 per 1000 (9 to 22)     | RR 0.88 (0.55 to 1.39)   | 4402 (5)                    | ⊕⊕⊕⊕<br>very low <sup>a</sup>     | 2 trials: no deaths occurred (Erem 2014; Kiyici 2009)<br>1 trial contributed 65/71 events (91.5%) (Kahn 2006)   |
| <b>Serious adverse events (SAE)</b><br>Follow-up: 1-4 years           | 220 per 1000                                     | 209 per 1000 (184 to 239) | RR 0.95 (0.84 to 1.09)   | 3208 (4)                    | ⊕⊕⊕⊕<br>very low <sup>a</sup>     | 2 trials: no SAE occurred (Erem 2014; Kiyici 2009).   |
| <b>Health-related quality of life</b>                                 | Not reported                                     |                           |                          |                             |                                   |   |
| <b>Cardiovascular mortality (CVM)</b><br>Follow-up: 1-4 years         | 3 per 1000                                       | 2 per 1000 (1 to 7)       | RR 0.71 (0.21 to 2.39)   | 3211 (4)                    | ⊕⊕⊕⊕<br>very low <sup>a</sup>     | 2 trials: no deaths due to cardiovascular reasons occurred (Erem 2014; Kiyici 2009)   |
| <b>Non-fatal myocardial infarction (NFMI)</b><br>Follow-up: 1-4 years | See comment                                      |                           |                          | 3020 (3)                    | ⊕⊕⊕⊕<br>very low <sup>a</sup>     | 2 trials: no NFMI occurred (Erem 2014; Yamanouchi 2005)<br>1 trial: 21/1454 participants (1.4%) in the metformin group experienced a NFMI vs 25/1456 participants (1.7%) in the thiazolidinedione group |
| <b>Non-fatal stroke (NFS)</b><br>Follow-up: 1-4 years                 | See comment                                      |                           |                          | 72 (1)                      | ⊕⊕⊕⊕<br>very low <sup>a</sup>     | 1 trial: no NFS occurred (Yamanouchi 2005)  |
| <b>End-stage renal disease</b>  | Not reported                                     |                           |                          |                             |                                   |   |

**Summary of findings 4. Summary of findings of metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus: metformin versus dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors**

**Metformin monotherapy compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for adults with type 2 diabetes**

**Patient:** people with type 2 diabetes

**Settings:** outpatients

**Intervention:** metformin monotherapy

Comparison: dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin)

| Outcomes  | Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) | Metformin monotherapy | No of participants (trials) | Certainty of the evidence (GRADE)    | Comments   |
|---|--|-----------------------|-----------------------------|--------------------------------------|--|
| <b>All-cause mortality</b><br>Follow-up: 1.5-2 years                    | See comment  |                       | 1977 (3)                    | ⊕⊕⊕⊕<br><b>very low</b> <sup>a</sup> | 1 trial: 5/328 (1.5%) participants in the metformin group died vs 2/335 (0.6%) participants in the saxagliptin group (Pfützner 2011)<br>1 trial: 1/364 (0.3%) participants in the metformin group died vs 0/179 in the sitagliptin group (Williams-Herman 2010)<br><br>1 trial: 4/252 (1.6%) participants in the metformin group died vs 3/519 (0.6%) in the vildagliptin group (Schweizer 2007)   |
| <b>Serious adverse events (SAE)</b><br>Follow-up: 1.5-2 years           | See comments   |                       | 1977 (3)                    | ⊕⊕⊕⊕<br><b>very low</b> <sup>a</sup> | 1 trial: 15/328 (4.5%) participants in the metformin group experienced a SAE vs 16/335 (4.8%) participants in the saxagliptin group (Pfützner 2011)<br>1 trial: 16/364 (4.4%) participants in the metformin group experienced a SAE vs 13/179 (7.2%) participants in the sitagliptin group (Williams-Herman 2010)<br><br>1 trial: 13/252 (5.2%) participants in the metformin group experienced a SAE vs 35/519 (6.7%) participants in the vildagliptin group (Schweizer 2007) |
| <b>Health-related quality of life</b>                                   | Not reported   |                       |                             |                                      |  |
| <b>Cardiovascular mortality (CVM)</b><br>Follow-up: 1.5-2 years         | See comment  |                       | 1206 (2)                    | ⊕⊕⊕⊕<br><b>very low</b> <sup>a</sup> | 1 trial: no deaths due to cardiovascular reasons occurred (Williams-Herman 2010).<br>1 trial: 3/328 (0.9%) participants in the metformin group died due to cardiovascular disease vs 2/335 (0.6%) participants in the saxagliptin group (Pfützner 2011)  |
| <b>Non-fatal myocardial infarction (NFMI)</b><br>Follow-up: 1.5-2 years | See comment  |                       | 543 (1)                     | ⊕⊕⊕⊕<br><b>very low</b> <sup>a</sup> | 1 trial: 1/364 (0.3%) participants in the metformin group experienced a NFMI vs 0/179 participants in the sitagliptin group (Williams-Herman 2010)   |
| <b>Non-fatal stroke (NFS)</b><br>Follow-up: 1.5-2 years                 | See comment  |                       | 543 (1)                     | ⊕⊕⊕⊕<br><b>very low</b> <sup>a</sup> | 1 trial: no NFS occurred (Williams-Herman 2010)  |

**Summary of findings 5. Summary of findings of metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus: metformin versus glucagon like peptide-1 analogues**

**Metformin monotherapy compared with glucagon like peptide-1 analogues for adults with type 2 diabetes**

**Patient:** people with type 2 diabetes

**Settings:** outpatients

**Intervention:** metformin monotherapy

**Comparison:** glucagon like peptide-1 analogues (dulaglutide)

| Outcomes   | Glucagon like peptide-1 analogues (dulaglutide) | Metformin monotherapy | No of participants (trials) | Certainty of the evidence (GRADE)    | Comments   |
|--|---|-----------------------|-----------------------------|--------------------------------------|--|
| <b>All-cause mortality</b><br>Follow-up: 1 year                    | See comment                                     |                       | 807 (1)                     | ⊕⊕⊕⊕<br><b>very low</b> <sup>a</sup> | 1 trial: no deaths occurred (Umpierrez 2014)   |
| <b>Serious adverse events (SAE)</b><br>Follow-up: 1 year           | See comment                                     |                       | 807 (1)                     | ⊕⊕⊕⊕<br><b>very low</b> <sup>a</sup> | 1 trial: 16/268 (6.0%) participants in the metformin group experienced a SAE vs 35/539 (6.5%) participants in the dulaglutide group (Umpierrez 2014) |
| <b>Cardiovascular mortality (CVM)</b><br>Follow-up: 1 year         | See comment                                     |                       | 807 (1)                     | ⊕⊕⊕⊕<br><b>very low</b> <sup>a</sup> | 1 trial: no deaths due to cardiovascular reasons occurred (Umpierrez 2014)   |
| <b>Non-fatal myocardial infarction (NFMI)</b><br>Follow-up: 1 year | See comment                                     |                       | 807 (1)                     | ⊕⊕⊕⊕<br><b>very low</b> <sup>a</sup> | 1 trial: 0/268 participants in the metformin group experienced a NFMI vs 1/539 (0.2%) participants in the dulaglutide group (Umpierrez 2014)         |
| <b>Non-fatal stroke (NFS)</b><br>Follow-up: 1 year                 | See comment                                     |                       | 807 (1)                     | ⊕⊕⊕⊕<br><b>very low</b> <sup>a</sup> | 1 trial: 0/268 participants in the metformin group experienced a NFS vs 1/539 (0.2%) participants in the dulaglutide group (Umpierrez 2014)          |

**Summary of findings 6. Summary of findings of metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus: metformin versus meglitinides**

**Metformin monotherapy compared with another glucose-lowering drug for adults with type 2 diabetes**

**Patient:** people with type 2 diabetes

**Settings:** outpatients

**Intervention:** metformin monotherapy

**Comparison:** meglitinide

| Outcomes               | Metiglinide (repaglinide) | Metformin monotherapy | No of participants (trials) | Certainty of the evidence (GRADE) | Comments                               |
|------------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------------|--|
| All-cause mortality    | Not reported              |                       |                             |                                   |  |
| Serious adverse events | See comment               |                       | 112 (1)                     | See comment                       | 1 trial: no SAE occurred (Derosa 2003) |

### Anmerkung/Fazit der Autoren

The amount of evidence for our primary and secondary outcomes was very limited. Neither metformin nor any of the comparators were clearly favoured in any of the outcomes. There were fewer reported cases of severe hypoglycaemia with metformin compared to sulphonylurea. Furthermore, metformin was favoured in the majority of our explorative outcomes. However, many of these results suffered from lack of data and heterogeneity, and were not robust in sensitivity analyses.

### Semlitsch T et al., 2020 [99].

(Ultra-)long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus

#### Fragestellung

To compare the effects of long-term treatment with (ultra-)longacting insulin analogues (insulin glargine U100 and U300, insulin detemir and insulin degludec) with NPH insulin (human isophane insulin) in adults with type 2 diabetes mellitus

#### Methodik

##### Population:

- Adults (aged 18 years and older) with type 2 diabetes mellitus and not pregnant

##### Intervention:

- Long-acting insulin analogues (insulin glargine U100 or insulin detemir) or ultra-long-acting insulin analogues (insulin glargine U300 or insulin degludec).

##### Komparator:

- NPH insulin

##### Endpunkte:

- Primary outcomes: Diabetes-related complications, Hypoglycaemic episodes, Health-related quality of life.
- Secondary outcomes: All-cause mortality, Adverse events other than hypoglycaemia, Socioeconomic effects, HbA1c.



Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE Ovid, Embase Ovid, ClinicalTrials.gov, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform
- Until November 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane 'Risk of bias' assessment tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 24 studies (n=8677)
- Only trials reporting on subcutaneously administered insulin were considered for inclusion in this review

Charakteristika der Population:

- Glargine U100 vs NPH
  - Sixteen trials compared NPH to insulin glargine (Berard 2015; Eliaschewitz 2006; Fritsche 2003; Hermanns 2015; Home 2015; Hsia 2011; Kawamori 2003; Massi 2003; NCT00687453; Pan 2007; Betônico 2019; Riddle 2003; Rosenstock 2001; Rosenstock 2009; Yki-Järvinen 2006; Yokoyama 2006).
  - Overall, 6330 people with type 2 diabetes mellitus were randomised to the different comparison groups. Individual sample sizes ranged from 24 to 1024 participants per study. Between 60% and 95% of randomised participants finished the trials.
- Detemir vs NPH
  - Eight trials compared NPH insulin to insulin detemir (Fajardo Montañana 2008; Haak 2005; Hermansen 2006; Kobayashi 2007 A; Kobayashi 2007 B; NN304-1337; NN304-1808; NN304-3614).
  - Overall, 2347 people with type 2 diabetes mellitus were randomized to the different comparison groups. Individual sample sizes ranged from 60 to 505 per study. Between 48% and 95% of participants finished the trial.



Qualität der Studien:

|                        | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias): Adverse events other than hypoglycaemia | Blinding of participants and personnel (performance bias): All-cause mortality | Blinding of participants and personnel (performance bias): Diabetes-related complications | Blinding of participants and personnel (performance bias): HbA1c | Blinding of participants and personnel (performance bias): Health-related quality of life | Blinding of participants and personnel (performance bias): Hypoglycaemia | Blinding of participants and personnel (performance bias): Socioeconomic effects | Blinding of outcome assessment (detection bias): Adverse events other than hypoglycaemia | Blinding of outcome assessment (detection bias): All-cause mortality | Blinding of outcome assessment (detection bias): Diabetes-related complications | Blinding of outcome assessment (detection bias): HbA1c | Blinding of outcome assessment (detection bias): Health-related quality of life | Blinding of outcome assessment (detection bias): Hypoglycaemia | Blinding of outcome assessment (detection bias): Socioeconomic effects | Incomplete outcome data (attrition bias): Adverse events other than hypoglycaemia | Incomplete outcome data (attrition bias): All-cause mortality | Incomplete outcome data (attrition bias): Diabetes-related complications | Incomplete outcome data (attrition bias): HbA1c | Incomplete outcome data (attrition bias): Health-related quality of life | Incomplete outcome data (attrition bias): Hypoglycaemia | Incomplete outcome data (attrition bias): Socioeconomic effects | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|------------------------|---|---|--|--|---|--|---|--|--|--|--|---|--|---|--|--|---|---|--|---|--|---|---|--------------------------------------|------------|
| Berard 2015            | +   | +                                       |  |  |   | +  |   | +  |  |  |  |   | +  |   |  |  |   |   |  |   | +  |   |   | +                                    |            |
| Betónico 2019          | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  |   | +  |  |  |  |   | +  |   |  |  | +   | +   | +  | +   |  |   |   | +                                    | +          |
| Eliaschewitz 2006      | +   | +                                       | +  | +  | +   |  |   | +  |  |  |  |   | +  |   |  |  | +   | +   | +  | +   |  |   |   | +                                    | +          |
| Fajardo Montañana 2008 | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  | +   | +  |  |  |  |   | +  |   |  |  | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +                                    | +          |
| Fritsche 2003          | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  |   | +  |  |  |  |   | +  |   |  |  | +   | +   | +  | +   |  |   |   | +                                    | +          |
| Haak 2005              | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  | +   | +  |  |  |  |   | +  |   |  |  | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +                                    | +          |
| Hermanns 2015          | +   | +                                       | +  | +  | +   |  | +   | +  |  |  |  |   | +  |   |  |  | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +                                    | +          |
| Hermansen 2006         | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  |   | +  |  |  |  |   | +  |   |  |  | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +                                    | +          |
| Home 2015              | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  |   | +  |  |  |  |   | +  |   |  |  | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +                                    | +          |
| Hsia 2011              | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  |   | +  |  |  |  |   | +  |   |  |  | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +                                    | +          |
| Kawamori 2003          | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  |   | +  |  |  |  |   | +  |   |  |  | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +                                    | +          |
| Kobayashi 2007 A       | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  |   | +  |  |  |  |   | +  |   |  |  | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +                                    | +          |
| Kobayashi 2007 B       | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  |   | +  |  |  |  |   | +  |   |  |  | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +                                    | +          |
| Massi 2003             | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  |   | +  |  |  |  |   | +  |   |  |  | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +                                    | +          |
| NCT00687453            | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  |   | +  |  |  |  |   | +  |   |  |  | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +                                    | +          |
| NN304-1337             | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  |   | +  |  |  |  |   | +  |   |  |  | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +                                    | +          |
| NN304-1808             | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  |   | +  |  |  |  |   | +  |   |  |  | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +                                    | +          |
| NN304-3614             | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  |   | +  |  |  |  |   | +  |   |  |  | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +                                    | +          |
| Pan 2007               | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  |   | +  |  |  |  |   | +  |   |  |  | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +                                    | +          |
| Riddle 2003            | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  |   | +  |  |  |  |   | +  |   |  |  | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +                                    | +          |
| Rosenstock 2001        | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  |   | +  |  |  |  |   | +  |   |  |  | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +                                    | +          |
| Rosenstock 2009        | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  |   | +  |  |  |  |   | +  |   |  |  | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +                                    | +          |
| Yki-Järvinen 2006      | +   | +                                       | +  | +  | +   | +  |   | +  |  |  |  |   | +  |   |  |  | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +                                    | +          |
| Yokoyama 2006          | +   | +                                       |  |  |   | +  |   | +  |  |  |  |   | +  |   |  |  | +   | +   | +  | +   | +  | +   | +   | +                                    | +          |

## Studienergebnisse: SUMMARY OF FINDINGS

### Summary of findings 1. Insulin glargine versus NPH insulin for type 2 diabetes mellitus

| Insulin glargine vs NPH insulin for type 2 diabetes mellitus |  |  |                                    |                             |  |   |
|--|--|--|------------------------------------|-----------------------------|--|---|
| <b>Patient:</b> participants with type 2 diabetes mellitus   |  |  |                                    |                             |  |   |
| <b>Intervention:</b> insulin glargine                        |  |  |                                    |                             |  |   |
| <b>Comparison:</b> NPH insulin (human isophane insulin)      |  |  |                                    |                             |  |   |
| Outcomes   | Risk for NPH insulin   | Risk for insulin glargine  | Relative effect (95% CI)           | No of participants (trials) | Certainty of the evidence (GRADE)                  | Comments  |
| <b>Diabetes-related complications</b>                        | (1) See comment  | (1) See comment  | (1) + (2) See comment              | (1) 934 (4 RCTs)            | (1) + (2)<br>⊕⊕⊕⊕                                  | (1) 1 trial reported 3/352 participants in the glargine 100 IU group vs 0/349 participants in the NPH group experienced fatal MI; 3 additional trials with 233 participants reported that no fatal MI occurred. |
| (1) Fatal MI   | (2) See comment  | (2) See comment  | (3) <b>RR 1.03</b>                 | (2) 934 (4 RCTs)            | <b>Very low<sup>a</sup></b>                        |   |
| (2) Fatal stroke   | (3) <b>101 per 1000</b>  | (3) <b>104 per 1000</b> (60 to 178)  | (0.60 to 1.77)                     | (3) 1947 (5 RCTs)           | (3) ⊕⊕⊕⊕<br><b>Very low<sup>b</sup></b>            | (2) No fatal strokes occurred.  |
| (3) Progression in retinopathy                               | (4) See comment  | (4) See comment  | (4) + (5) See comment              | (4) 34 (1 RCT)              | (4) + (5)<br>⊕⊕⊕⊕                                  | (3) The 95% prediction interval ranged between 0.22 and 4.83.   |
| (4) Amputations  | (5) See comment  | (5) See comment  |                                    | (5) 34 (1 RCT)              | <b>Very low<sup>c</sup></b>                        | (4) + (5) 1 trial reported that no amputation or ESRD occurred.   |
| (5) ESRD   |  |  |                                    |                             |  |   |
| Follow-up: 6 months to 36 weeks                              |  |  |                                    |                             |  |   |
| <b>Hypoglycaemic episodes</b>                                | (1) <b>37 per 1000</b>   | (1) <b>25 per 1000</b> (17 to 37)  | (1) <b>RR 0.68</b> (0.46 to 1.01)  | (1) 6164 (14 RCTs)          | (1) ⊕⊕⊕⊕<br><b>Very low<sup>d</sup></b>            | (1) The 95% prediction interval ranged between 0.33 and 1.40.   |
| (1) Severe hypoglycaemia                                     | (2) <b>27 per 1000</b>   | (2) <b>20 per 1000</b> (14 to 29)  | (2) <b>RR 0.75</b> (0.52 to 1.09)  | (2) 4685 (10 RCTs)          | (2) ⊕⊕⊕⊕<br><b>Low<sup>e</sup></b>                 | (2) The 95% prediction interval ranged between 0.48 and 1.16.   |
| (2) Serious hypoglycaemia                                    | (3) <b>572 per 1000</b>  | (3) <b>526 per 1000</b> (486 to 578)   | (3) <b>RR 0.92</b> (0.85 to 1.01)  | (3) 4115 (7 RCTs)           | (3) ⊕⊕⊕⊕<br><b>Very low<sup>f</sup></b>            | (3) The 95% prediction interval ranged between 0.69 and 1.22.   |
| (3) Confirmed hypoglycaemia (BG < 75 mg/dL)                  | (4) <b>180 per 1000</b>  | (4) <b>159 per 1000</b> (146 to 173)   | (4) <b>RR 0.88</b> (0.81 to 0.96)  | (4) 4388 (8 RCTs)           | (4) ⊕⊕⊕⊕<br><b>Moderate<sup>g</sup></b>            | (4) The 95% prediction interval ranged between 0.79 and 0.98.   |
| (4) Confirmed hypoglycaemia (BG < 55 mg/dL)                  | (5) <b>351 per 1000</b>  | (5) <b>274 per 1000</b> (239 to 312)   | (5) <b>RR 0.78</b> (0.68 to 0.89)  | (5) 4225 (8 RCTs)           | (5) ⊕⊕⊕⊕<br><b>Moderate<sup>h</sup></b>            | (5) The 95% prediction interval ranged between 0.53 and 1.14.   |
| (5) Confirmed nocturnal hypoglycaemia (BG < 75 mg/dL)        | (6) <b>115 per 1000</b>  | (6) <b>85 per 1000</b> (74 to 98)  | (6) <b>RR 0.74</b> (0.64 to 0.85)  | (6) 4759 (8 RCTs)           | (6) ⊕⊕⊕⊕<br><b>Moderate<sup>i</sup></b>            | (6) The 95% prediction interval ranged between 0.62 and 0.88.   |
| (6) Confirmed nocturnal hypoglycaemia (BG < 55 mg/dL)        |  |  |                                    |                             |  |   |
| Follow-up: 24 weeks to 5 years                               |  |  |                                    |                             |  |   |
| <b>HRQoL</b>   | See comment  |  |                                    | 1228 (3 RCTs)               | ⊕⊕⊕⊕<br><b>Very low<sup>h</sup></b>                | 3 trials reported no statically significant differences between glargine groups and NPH groups in HRQoL total scores (W-BQ22; EQ-5) or any subscales.   |
| Follow-up: 28 weeks to 48 weeks                              |  |  |                                    |                             |  |   |
| <b>All-cause mortality</b>                                   | <b>8 per 1000</b>  | <b>9 per 1000</b> (5 to 15)  | <b>Peto OR 1.06</b> (0.62 to 1.82) | 6173 (14 RCTs)              | ⊕⊕⊕⊕<br><b>Low<sup>i</sup></b>                     | —   |
| Follow-up: 24 weeks to 5 years                               |  |  |                                    |                             |  |   |
| <b>AEs other than hypoglycaemia</b>                          | (1) <b>135 per 1000</b>  | (1) <b>132 per 1000</b> (117 to 148)   | (1) <b>RR 0.98</b> (0.87 to 1.10)  | (1) 5499 (13 RCTs)          | (1) + (2) (+3) ⊕⊕⊕⊕<br><b>Moderate<sup>j</sup></b> | (1) The 95% prediction interval ranged between 0.86 and 1.12.   |
| (1) SAE  | (2) <b>662 per 1000</b>  | (2) <b>669 per 1000</b> (649 to 682)   | (2) <b>RR 1.01</b> (0.98 to 1.03)  | (2) 6170 (14 RCTs)          |  | (2) The 95% prediction interval ranged between 0.99 and 1.03.   |
| (2) Overall AE   | (3) <b>17 per 1000</b>   | (3) <b>20 per 1000</b> (14 to 30)  | (3) <b>RR 1.21</b> (0.84 to 1.76)  | (3) 6149 (13 RCTs)          |  | (3) The 95% prediction interval ranged between 0.79 and 1.84.   |
| (3) AE leading to discontinuation                            |  |  |                                    |                             |  |   |
| Follow-up: 24 weeks to 5 years                               |  |  |                                    |                             |  |   |
| <b>Socioeconomic effects</b>                                 | Not reported   |  |                                    |                             |  |   |
| <b>HbA1c</b>   | The mean change in HbA1c ranged across control groups from -2.12% to +0.1% | The mean change in HbA1c in the intervention groups was <b>0.07% lower</b> (0.18% lower to 0.03% higher) | —                                  | 5809 (16 RCTs)              | ⊕⊕⊕⊕<br><b>Low<sup>k</sup></b>                     | The 95% prediction interval ranged between -46% and 0.32%.  |
| Follow-up: 24 weeks to 5 years                               |  |  |                                    |                             |  |   |

Summary of findings 2. Insulin detemir versus NPH insulin for type 2 diabetes mellitus

Insulin detemir vs NPH insulin for type 2 diabetes mellitus

**Patient:** participants with type 2 diabetes mellitus

**Intervention:** insulin detemir

**Comparison:** NPH insulin (human isophane insulin)

| Outcomes  | Risk for NPH insulin                                  | Risk for insulin detemir  | Relative effect (95% CI)               | No of participants (trials) | Certainty of the evidence (GRADE)       | Comments  |
|---|---|---|--|-----------------------------|---|---|
| <b>Diabetes-related complications</b>                 | (1) + (2) See comment                                 | (1) + (2) See comment   | (1) + (2) See comment                  | (1) + (2) 271 (1 RCT)       | (1) + (2) + (3) + (4) + (5) ⊕⊕⊕⊕        | (1) + (2) 1 trial reported that no fatal MI or fatal stroke occurred.   |
| (1) Fatal MI  | (3) <b>25 per 1000</b>                                | (3) <b>37 per 1000</b> (17 to 82)   | (3) <b>RR 1.50</b><br>(0.68 to 3.32)   | (3) 972 (2 RCTs)            | (3) ⊕⊕⊕⊕<br><b>Very low<sup>a</sup></b> | (3) –   |
| (2) Fatal stroke                                      | (4) + (5) See comment                                 | (4) + (5) See comment   | (4) + (5) See comment                  | (4) + (5) 271 (1 RCT)       | (4) + (5) ⊕⊕⊕⊕                          | (4) + (5) 1 trial reported that no amputation or ESRD occurred.   |
| (3) Progression in retinopathy                        |   |   |  |                             |   |   |
| (4) Amputations                                       |   |   |  |                             |   |   |
| (5) ESRD  |   |   |  |                             |   |   |
| Follow-up: 24 weeks to 26 weeks                       |   |   |  |                             |   |   |
| <b>Hypoglycaemic episodes</b>                         | (1) <b>17 per 1000</b>                                | (1) <b>8 per 1000</b> (3 to 21)   | (1) <b>RR 0.45</b> (0.17 to 1.20)      | (1) 1804 (5 RCTs)           | (1) ⊕⊕⊕⊕<br><b>Very low<sup>b</sup></b> | (1) The 95% prediction interval ranged between 0.09 and 2.21.   |
| (1) Severe hypoglycaemia                              | (2) <b>11 per 1000</b>                                | (2) <b>2 per 1000</b> (0 to 7)  | (2) <b>Peto OR 0.16</b> (0.04 to 0.61) | (2) 1777 (5 RCTs)           | (2) ⊕⊕⊕⊕<br><b>Low<sup>c</sup></b>      | (2) –   |
| (2) Serious hypoglycaemia                             | (3) <b>562 per 1000</b>                               | (3) <b>410 per 1000</b> (343 to 484)  | (3) <b>RR 0.73</b> (0.61 to 0.86)      | (3) 1718 (4 RCTs)           | (3) ⊕⊕⊕⊕<br><b>Low<sup>d</sup></b>      | (3) The 95% prediction interval ranged between 0.36 and 1.48.   |
| (3) Confirmed hypoglycaemia (BG < 75 mg/dL)           | (4) <b>493 per 1000</b>                               | (4) <b>237 per 1000</b> (158 to 350)  | (4) <b>RR 0.48</b> (0.32 to 0.71)      | (4) 1718 (4 RCTs)           | (4) + (5) + (6) ⊕⊕⊕⊕                    | (4) The 95% prediction interval ranged between 0.20 and 1.13.   |
| (4) Confirmed hypoglycaemia (BG < 55 mg/dL)           | (5) <b>309 per 1000</b>                               | (5) <b>176 per 1000</b> (145 to 210)  | (5) <b>RR 0.57</b> (0.47 to 0.68)      | (5) 1718 (4 RCTs)           | (5) + (6) ⊕⊕⊕⊕                          | (5) The 95% prediction interval ranged between 0.39 and 0.84.   |
| (5) Confirmed nocturnal hypoglycaemia (BG < 75 mg/dL) | (6) <b>40 per 1000</b>                                | (6) <b>13 per 1000</b> (6 to 25)  | (6) <b>RR 0.32</b> (0.16 to 0.63)      | (6) 1718 (4 RCTs)           | (6) ⊕⊕⊕⊕                                | (6) The 95% prediction interval ranged between 0.07 and 1.42.   |
| (6) Confirmed nocturnal hypoglycaemia (BG < 55 mg/dL) |   |   |  |                             |   |   |
| Follow-up: 24 weeks to 7 months                       |   |   |  |                             |   |   |
| <b>Health-related quality of life</b>                 | See comment   |   |  | 873 (3 RCTs)                | ⊕⊕⊕⊕<br><b>Very low<sup>b</sup></b>     | 3 trials reported no statically significant difference between detemir groups and NPH groups in HRQoL total scores (ITR-QOLN; DHP-2; SF-36) or any subscales. |
| Follow-up: 26 weeks to 36 weeks                       |   |   |  |                             |   |   |
| <b>All-cause mortality</b>                            | <b>5 per 1000</b>                                     | <b>4 per 1000</b> (1 to 13)   | <b>Peto OR 0.74</b> (0.20 to 2.65)     | 2328 (8 RCTs)               | ⊕⊕⊕⊕<br><b>Low<sup>f</sup></b>          | –   |
| Follow-up: 24 weeks to 48 weeks                       |   |   |  |                             |   |   |
| <b>AEs other than hypoglycaemia</b>                   | (1) <b>71 per 1000</b>                                | (1) <b>62 per 1000</b> (45 to 85)   | (1) <b>RR 0.88</b> (0.64 to 1.20)      | (1) 2328 (8 RCTs)           | (1) + (2) + (3) ⊕⊕⊕⊕                    | (1) The 95% prediction interval ranged between 0.60 and 1.30.   |
| (1) SAE   | (2) <b>611 per 1000</b>                               | (2) <b>629 per 1000</b> (586 to 678)  | (2) <b>RR 1.03</b> (0.96 to 1.11)      | (2) 2328 (8 RCTs)           | (2) ⊕⊕⊕⊕<br><b>Moderate<sup>g</sup></b> | (2) The 95% prediction interval ranged between 0.94 and 1.13.   |
| (2) Overall AE  | (3) <b>18 per 1000</b>                                | (3) <b>22 per 1000</b> (12 to 40)   | (3) <b>RR 1.22</b> (0.67 to 2.25)      | (3) 2328 (8 RCTs)           | (3) ⊕⊕⊕⊕                                | (3) The 95% prediction interval ranged between 0.57 and 2.62.   |
| (3) AE leading to discontinuation                     |   |   |  |                             |   |   |
| Follow-up: 24 weeks to 48 weeks                       |   |   |  |                             |   |   |
| <b>Socioeconomic effects</b>                          | Not reported  |   |  |                             |   |   |
| <b>HbA1c</b>  | The mean change in HbA1c ranged across control groups | The mean change in HbA1c in the intervention groups was <b>0.13% higher</b> (0.02% lower to 0.28% higher) | –                                      | 2233 (7 RCTs)               | ⊕⊕⊕⊕<br><b>Low<sup>h</sup></b>          | The 95% prediction interval ranged between –0.28% and 0.54%.  |
| Follow-up:  |   |   |  |                             |   |   |

from -1.9% to  
-0.32%

**AE:** adverse event; **BG:** blood glucose; **CI:** confidence interval; **DHP-2:** Diabetes Health Profile 2; **ESRD:** end-stage renal disease; **HbA1c:** glycosylated haemoglobin A1c; **HRQoL:** health-related quality of life; **ITR-QOLN:** insulin therapy-related quality of life at night; **MD:** mean difference; **MI:** myocardial infarction; **NPH:** neutral protamine Hagedorn; **OR:** odds ratio; **RR:** risk ratio; **SAE:** serious adverse event; **SF-36:** 36-item Short Form Health Survey.

#### GRADE Working Group grades of evidence

**High certainty:** we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

**Moderate certainty:** we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

**Low certainty:** our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

**Very low certainty:** we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

<sup>a</sup>Downgraded three levels because of risk of bias and serious imprecision (very sparse data) – see Appendix 2.

<sup>b</sup>Downgraded three levels because of risk of bias and serious imprecision – see Appendix 2.

<sup>c</sup>Downgraded two levels because of risk of bias and imprecision – see Appendix 2.

<sup>d</sup>Downgraded two levels because of risk of bias and inconsistency – see Appendix 2.

<sup>e</sup>Downgraded two levels because risk of bias and imprecision – see Appendix 2.

<sup>f</sup>Downgraded two levels because of serious imprecision – see Appendix 2.

<sup>g</sup>Downgraded one level because of imprecision – see Appendix 2.

<sup>h</sup>Downgraded two levels because of inconsistency and imprecision – see Appendix 2.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

With regard to diabetes complications information on myocardial infarction, stroke, amputations and end-stage renal disease was available from few trials only with a small number of events. No trustworthy inferences could be drawn from these results. There were more data on retinopathy; however, meta-analyses did not result in statistically or clinically relevant differences between treatment with glargine or detemir and NPH.

There were no clear differences for all-cause mortality when comparing treatment with long-acting insulin-analogues to NPH treatment. Information was available from almost all included trials and the number of people dying during a trial was low.

Treatment of people with type 2 diabetes mellitus with insulin glargine and insulin detemir compared to NPH insulin resulted in no substantial differences in hypoglycaemic episodes, HbA1c lowering was comparable between treatments. Serious hypoglycaemia was somewhat lower following insulin detemir treatment compared to NPH insulin. Both insulin glargine and insulin detemir showed lower confirmed (nocturnal) hypoglycaemia rates in comparison to NPH insulin.

### Madsen KS et al., 2019 [77].

Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus

#### Fragestellung

To assess the effects of metformin and sulphonylurea (second- or third-generation) combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus

#### Methodik

##### Population:

- T2DM

##### Intervention:

- Metformin plus second- or third-generation sulphonylurea (M +S) combination therapy

Komparator:

- Metformin plus another glucose-lowering intervention as a combination therapy (e.g. metformin plus dipeptidylpeptidase-4 inhibitor, metformin plus insulin)
- Metformin plus placebo
- Metformin monotherapy

Endpunkte:

- Primary endpoints: All-cause mortality, Health-related quality of life, Serious adverse events
- Secondary outcomes: Cardiovascular mortality, Non-fatal myocardial infarction, Heart failure, Non-fatal stroke, Amputation of lower extremity, Blindness or severe vision loss, End-stage renal disease, Non-serious adverse events, Hypoglycaemia, Socio-economic effects

Recherche/Suchzeitraum:

- CENTRAL, MEDLINE, Embase, ClinicalTrials.gov and WHO ICTRP. The date of the last search was March 2018
- We included trials with a minimum duration of intervention of 52 weeks

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 32 RCTs randomising 28,746 people.

Charakteristika der Population:

- Two trials had both a placebo group and an active comparator group (Ahrén 2014; Nauck 2013), the rest of the included trials had an active comparator group.
- The mean age of the participants ranged from 52 years to 73 years.
- One trial only included participants aged 65 years and more (Scherthaner 2015).
- Mean HbA1c at baseline ranged from 7.3% to 9.3%.
- Metformin was administered in all intervention and comparator arms and was mostly given in doses of 500 mg/day to 3000 mg/day
- The included trials used different types of sulphonylureas; 16 trials administered a second-generation sulphonylurea and 16 trials administered a third-generation sulphonylurea.

Qualität der Studien:

- None of the 32 included trials in our review was classified as having low risk of bias in all 'Risk of bias' domains.
- The description of randomization and allocation in the included trials was insufficient in eight trials (Ahrén 2014; Del Prato 2014; Filozof 2010; Gerich 2005; Matthews 2010; NCT00367055; Petrica 2009; Petrica 2011).
- Eleven trials had insufficient reporting of one or more outcomes of relevance for our review and, therefore, we classified them as having high risk of bias for selective outcome reporting bias (Derosa 2005; Derosa 2009a; Derosa 2009b; Derosa 2010; Derosa 2011a; Derosa 2011b; Filozof 2010; Gerich 2005; Maffioli 2013; Petrica 2009;



Petrica 2011). We were able to assess one or more of our predefined outcomes in all the included trials.

- For all the comparisons, we judged the certainty of the evidence to be low or very low mainly because of very limited data, various risk of bias and imprecision.
- Most trials received financial funding from the pharmaceutical industry. It is known that trials receiving funding or provision of free drugs or devices from a pharmaceutical company show more favourable results and conclusions compared to trials sponsored by other sources (Lundh 2017).

### Studienergebnisse:

- All Cause Mortality

| Outcomes  | Metformin + antidiabetic drug | Metformin + sulphonylurea | Relative effect (95% CI) | No. of participants (trials) | Certainty of the evidence (GRADE)    | Comments                                      |
|---|-------------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------------------|---|
| <b>All-cause mortality (N)</b>                  |                               |                           |                          |                              |                                      |   |
| M + GLP1-A<br>Follow-up: 2-3 years              | 7 per 1000                    | 8 per 1000 (4 to 19)      | RR 1.15 (0.49 to 2.67)   | 2594 (3)                     | ⊕⊕⊕⊕ <sup>a1</sup><br><b>Low</b>     |   |
| M + DPP4-I<br>Follow-up: 1-3 years              | 4 per 1000                    | 5 per 1000 (3 to 9)       | RR 1.32 (0.76 to 2.28)   | 11,694 (9)                   | ⊕⊕⊕⊕<br><b>Low<sup>b1</sup></b>      |   |
| M + thiazolidinedione<br>Follow-up: 1-5.5 years | 34 per 1000                   | 37 per 1000 (29 to 48)    | RR 1.09 (0.85 to 1.40)   | 6654 (6)                     | ⊕⊕⊕⊕<br><b>Low<sup>c1</sup></b>      |   |
| M + nateglinide<br>Follow-up: 1-2 years         | See comment                   |                           |                          | 874 (3)                      | ⊕⊕⊕⊕<br><b>Low<sup>d1</sup></b>      | 1 participant died in each intervention group |
| M + SGLT2-I<br>Follow-up: 2-4 years             | 6 per 1000                    | 6 per 1000 (3 to 13)      | RR 0.96 (0.44 to 2.09)   | 5134 (4)                     | ⊕⊕⊕⊕<br><b>Very low<sup>e1</sup></b> |   |
| <b>Serious adverse events (N)</b>               |                               |                           |                          |                              |                                      |   |
| M + GLP1-A<br>Follow-up: 2-3 years              | 126 per 1000                  | 114 per 1000 (92 to 140)  | RR 0.90 (0.73 to 1.11)   | 2594 (3)                     | ⊕⊕⊕⊕<br><b>Very low<sup>a3</sup></b> |   |
| M + DPP4-I<br>Follow-up: 1-3 years              | 124 per 1000                  | 132 per 1000 (120 to 146) | RR 1.07 (0.97 to 1.18)   | 11,694 (9)                   | ⊕⊕⊕⊕<br><b>Very low<sup>b3</sup></b> |   |
| M + thiazolidinedione<br>Follow-up: 1-5.5 years | 200 per 1000                  | 202 per 1000 (186 to 222) | RR 1.01 (0.93 to 1.11)   | 6654 (6)                     | ⊕⊕⊕⊕<br><b>Very low<sup>c3</sup></b> |   |
| M + nateglinide<br>Follow-up:                   | 60 per 1000                   | 101 per 1000 (32 to 313)  | RR 1.68 (0.54 to 5.21)   | 874 (3)                      | ⊕⊕⊕⊕<br><b>Low<sup>d3</sup></b>      |   |
| M + SGLT2-I<br>Follow-up: 2-4 years             | 124 per 1000                  | 126 per 1000 (94 to 170)  | RR 1.02 (0.76 to 1.37)   | 5134 (4)                     | ⊕⊕⊕⊕<br><b>Very low<sup>e3</sup></b> |   |

| Non-fatal stroke (N)                            |                             |                       |                        |          |                                |
|---|-----------------------------|-----------------------|------------------------|----------|--------------------------------|
| M + GLP1-A                                      | Not reported <sup>3,4</sup> |                       |                        |          |                                |
| M + DPP4-I<br>Follow-up: 1-2 years              | 3 per 1000                  | 6 per 1000 (2 to 18)  | RR 2.21 (0.74 to 6.58) | 5093 (4) | ⊕⊕⊕⊕<br>Very low <sup>b4</sup> |
| M + thiazolidinedione<br>Follow-up: 1-4.8 years | 10 per 1000                 | 13 per 1000 (7 to 25) | RR 1.29 (0.67 to 2.47) | 3123 (2) | ⊕⊕⊕⊕<br>Very low <sup>c4</sup> |

|  |             |                      |                        |          |                                |                                  |
|--|-------------|----------------------|------------------------|----------|--------------------------------|----------------------------------|
| M + nateglinide<br>Follow-up: 52 weeks | See comment |                      |                        | 233 (1)  | ⊕⊕⊕⊕<br>Very low <sup>d4</sup> | No non-fatal stroke was reported |
| M + SGLT2-I<br>Follow-up: 2 years      | 4 per 1000  | 3 per 1000 (1 to 13) | RR 0.87 (0.22 to 3.34) | 2775 (2) | ⊕⊕⊕⊕<br>Very low <sup>e4</sup> |                                  |

| Non-fatal myocardial infarction (N)             |             |                       |                        |          |                                |   |
|---|-------------|-----------------------|------------------------|----------|--------------------------------|---|
| M + GLP1-A<br>Follow-up: 2-3 years              | 6 per 1000  | 3 per 1000 (1 to 16)  | RR 0.57 (0.12 to 2.82) | 1575 (2) | ⊕⊕⊕⊕<br>Very low <sup>b5</sup> |   |
| M + DPP4-I<br>Follow-up: 1-3 years              | 3 per 1000  | 5 per 1000 (2 to 10)  | RR 1.45 (0.69 to 3.07) | 6874 (6) | ⊕⊕⊕⊕<br>very low <sup>b5</sup> |   |
| M + thiazolidinedione<br>Follow-up: 1-4.8 years | 11 per 1000 | 14 per 1000 (8 to 24) | RR 1.21 (0.68 to 2.14) | 3718 (3) | ⊕⊕⊕⊕<br>Very low <sup>c5</sup> |   |
| M + nateglinide<br>Follow-up: 1 year            | See comment |                       |                        | 446 (2)  | ⊕⊕⊕⊕<br>Low <sup>d5</sup>      | In 1 trial 2/101 (2%) participants had a non-fatal myocardial infarction in the M+S group compared with 0/112 participant in the metformin plus nateglinide group |
| M + SGLT2-I<br>Follow-up: 2-4 years             | 6 per 1000  | 8 per 1000 (3 to 24)  | RR 1.43 (0.49 to 4.18) | 2264 (2) | ⊕⊕⊕⊕<br>Very low <sup>e5</sup> |   |

### Anmerkung/Fazit der Autoren

There is no firm evidence whether metformin plus sulphonylurea combination compared with metformin plus another glucose-lowering agent or metformin monotherapy increases benefit or harm for most patient-important outcomes (all-cause mortality, serious adverse events, macrovascular complications (cardiovascular mortality, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke) and microvascular complications (amputation of lower extremity, blindness or severe vision loss, end-stage renal disease)).

There were more reported hypoglycaemic episodes with metformin plus sulphonylurea combination in comparison to all other metformin-antidiabetic agent combinations. The risk of hypoglycaemia increases with low glucose level targets which may not apply to the majority of elderly people with diabetes.

### 3.3 Systematische Reviews

#### Systematische Reviews zu DPP-4 Inhibitoren

---

**Gillani SW et al., 2020 [58].**

Clinical Review: Safety and Efficacy Comparison between Sulfonylureas and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors as Second-Line Therapies in Type 2 Diabetes Mellitus

##### **Fragestellung**

The objective of this systematic review is to analyze variables of interest in Type 2 diabetes including fasting blood glucose (FBG), post-prandial blood glucose (PPBG), hemoglobin A1c (HbA1c), microvascular complications, and cardiovascular outcomes in order to determine the shift towards the newer class of medications for type 2 diabetes.

##### **Methodik**

###### Population:

- Type 2 diabetes, patients who were on metformin therapy for a sufficient amount of time, as defined by the trial's protocol, who were then initiated on either a sulfonylurea (glipizide or glimepiride) or a DPP-4 inhibitor (saxagliptin or linagliptin).
- Patients with any acute and chronic health conditions were included in the search. Patients who were not initiated on metformin therapy as first-line treatment or were diagnosed with Type 1 diabetes were not included in this study.

###### Intervention/ Komparator:

- Sulfonylureas and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors
- 2. line

###### Endpunkte:

- FBG, post-prandial blood glucose, HbA1c, microvascular complications, and cardiovascular outcomes

###### Recherche/Suchzeitraum:

- ScienceDirect was the primary source used to obtain literature through journals such as the International Journal of Clinical Practice, Diabetes Research and Clinical Practice, Cardiovascular Diabetology, and The Journal of the American Medical Association. Other databases and individual journal websites such as PubMed, New England Journal of Medicine, and Google Scholar were also used during the literature search.
- The literature search focused on articles ranging from 2005-2019

###### Qualitätsbewertung der Studien:

- Good Research for Comparative Effectiveness (GRACE)

##### **Ergebnisse**

###### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 studies



## Charakteristika der Population:

**Table 1. Characteristics of studies extracted.**

| Article Number | Authors                              | Drug and Dose                                | Sample Size (n)       | Age Cohort (years)      | Outcome Measures Extracted from Articles | Treatment Period   | Population          |
|----------------|--------------------------------------|--|-----------------------|-------------------------|--|--|---------------------|
| [1]            | M. Feinglos <i>et al.</i> (2005)     | Glipizide GITS 2.5 mg OR placebo             | 122                   | 30-80                   | HbA1c, FPG                               | 16 weeks   | White (90/122)      |
| [2]            | B. Goke <i>et al.</i> (2013)         | Glipizide 5-20 mg OR Saxagliptin 5 mg        | 858                   | 25-83                   | HbA1c, FPG                               | 104 weeks (52-week initial phase, 52-week extension phase) | White (714/858)     |
| [3]            | G. Schernthaner <i>et al.</i> (2015) | Glimepiride $\leq 6$ mg OR Saxagliptin 5 mg/ | 720                   | $\geq 65$               | HbA1c                                    | 52 weeks   | White (707/720)     |
| [4]            | W. Yang <i>et al.</i> (2011)         | Saxagliptin 5 mg OR placebo                  | 530                   | 54 (average)            | HbA1c, FPG, PPBG                         | 24 weeks   | Chinese (326/530)   |
| [5]            | R. Weitgasser <i>et al.</i> (2002)   | Glimepiride 0.5 mg- >4 mg                    | 1,770 (284 follow-up) | 23-93 (35-90 follow-up) | HbA1c                                    | 1.5 years  | N/A                 |
| [6]            | B. Gallwitz <i>et al.</i> (2012)     | Glimepiride 1-4 mg OR linagliptin 5 mg       | 1,552                 | 18-80                   | HbA1c                                    | 2 years  | White (1,319/1,552) |
| [7]            | M. Sjostrand <i>et al.</i> (2014)    | Saxagliptin 5 mg                             | 431                   | 105 (average)           | HbA1c, FPG, PPBG                         | 24 weeks   | Chinese             |
| [8]            | C. Ott <i>et al.</i> (2014)          | Saxagliptin 5 mg                             | 50                    | 18-75                   | HbA1c, FPG, PPBG, RCF                    | 12 weeks   | N/A                 |
| [9]            | T. Jax <i>et al.</i> (2017)          | Glimepiride 1-4 mg OR linagliptin 5 mg       | 42                    | 18-70                   | HbA1c, FMVD                              | 4 weeks  | Germans             |
| [10]           | J. Rosenstock <i>et al.</i> (2019)   | Glimepiride 1-4 mg OR linagliptin 5 mg       | 6,042                 | 64 (average)            | HbA1c, 3P-MACE                           | 5.9 years  | White (4,407/6,042) |

\*HbA1c = Hemoglobin A1c, FPG = Fasting plasma glucose, FMVD = Flow-mediated vasodilation, PPBG = Post-prandial blood glucose, RCF = Retinal capillary flow.

## Qualität der Studien:

**Table 2. Quality assessment via GRACE.**

|   | M. Feinglos <i>et al.</i> (2005) [4] | B. Goke <i>et al.</i> (2013) [6] | G. Schernthaner <i>et al.</i> (2015) [12] | W. Yang <i>et al.</i> (2011) [18] | R. Weitgasser <i>et al.</i> (2002) [17] | B. Gallwitz <i>et al.</i> (2012) [5] | M. Sjostrand <i>et al.</i> (2014) [13] | C. Ott <i>et al.</i> (2014) [9] | T. Jax <i>et al.</i> (2017) [8] | J. Rosenstock <i>et al.</i> (2019) [15] |
|---|--------------------------------------|----------------------------------|---|-----------------------------------|---|--------------------------------------|--|---------------------------------|---------------------------------|---|
| Were treatment and/or important details of treatment exposure adequately recorded for the study purpose in the data source(s)?  | Yes                                  | Yes                              | Yes                                       | Yes                               | Yes                                     | Yes                                  | Yes                                    | Yes                             | Yes                             | Yes                                     |
| Were the primary outcomes adequately recorded for the study purpose (e.g., available in sufficient detail through data source(s))?                                    | Yes                                  | Yes                              | Yes                                       | Yes                               | Yes                                     | Yes                                  | Yes                                    | Yes                             | Yes                             | Yes                                     |
| Was the primary clinical outcome(s) measured objectively rather than subject to clinical judgment (e.g., opinion about whether the patient's condition has improved)? | Yes                                  | Yes                              | Yes                                       | Yes                               | Yes                                     | Yes                                  | Yes                                    | Yes                             | Yes                             | Yes                                     |
| Were primary outcomes validated, adjudicated, or otherwise known to be valid in a similar population?   | Yes                                  | Yes                              | Yes                                       | Yes                               | Yes                                     | Yes                                  | Yes                                    | Yes                             | Yes                             | Yes                                     |

(Table 2) Contd....

| -   | M. Feinglos <i>et al.</i> (2005) [4] | B. Goke <i>et al.</i> (2013) [6] | G. Schernthaner <i>et al.</i> (2015) [12] | W. Yang <i>et al.</i> (2011) [18] | R. Weitgasser <i>et al.</i> (2002) [17] | B. Gallwitz <i>et al.</i> (2012) [5] | M. Sjöstrand <i>et al.</i> (2014) [13] | C. Ott <i>et al.</i> (2014) [9] | T. Jax <i>et al.</i> (2017) [8] | J. Rosenstock <i>et al.</i> (2019) [15] |
|---|--------------------------------------|----------------------------------|---|-----------------------------------|---|--------------------------------------|--|---------------------------------|---------------------------------|---|
| Was the primary outcome(s) measured or identified in an equivalent manner between the treatment/ intervention group and the comparison group(s)?          | Yes                                  | Yes                              | Yes                                       | Yes                               | Yes                                     | Yes                                  | Yes                                    | Yes                             | Yes                             | Yes                                     |
| Were important covariates that may be known confounders or effect modifiers available and recorded?   | Yes                                  | Yes                              | Yes                                       | Yes                               | Yes                                     | Yes                                  | Yes                                    | Yes                             | Yes                             | Yes                                     |
| Was the study (or analysis) population restricted to new initiators of treatment or those starting a new course of treatment?                             | Yes                                  | Yes                              | Yes                                       | Yes                               | Yes                                     | Yes                                  | Yes                                    | Yes                             | Yes                             | Yes                                     |
| If one or more comparison groups were used, were they concurrent comparators? If not, did the authors justify the use of historical comparisons group(s)? | Yes                                  | Yes                              | Yes                                       | Yes                               | Yes                                     | Yes                                  | Yes                                    | Yes                             | Yes                             | Yes                                     |
| Were important covariates, confounding and effect modifying variables taken into account in the design and/or analysis?                                   | Yes                                  | Yes                              | Yes                                       | Yes                               | Yes                                     | Yes                                  | Yes                                    | Yes                             | Yes                             | Yes                                     |
| Is the classification of exposed and unexposed person-time free of "immortal time bias"?  | Yes                                  | Yes                              | Yes                                       | Yes                               | Yes                                     | Yes                                  | Yes                                    | Yes                             | Yes                             | Yes                                     |
| Were any meaningful analyses conducted to test key assumptions on which primary results are based on?   | Yes                                  | Yes                              | Yes                                       | Yes                               | Yes                                     | Yes                                  | Yes                                    | Yes                             | Yes                             | Yes                                     |

### Studienergebnisse:

- Comparison between Sulfonylureas and DPP-4 Inhibitorson Fasting Plasma Glucose
  - In a study by M. Feinglos et al., [4] there was a significant reduction in fasting plasma glucose with 154 mg/dL + 4 mg/dL as the baseline, decreasing to 132 mg/dL + 4 mg/dL by the final visit after the use of glipizide GITS 2.5 mg with metformin. In the second article, the baseline FPG in the saxagliptin group was 161.9 mg/dL + 2.0 and 160.5 mg/dL + 1.9 in the glipizide group with an adjusted mean change of -12.5 mg/dL + 1.9 and -9.8 mg/dL + 2.0. In article 4, there was a significant adjusted mean change in fasting plasma glucose of -1.14 mmol/L versus -0.58 mmol/L for saxagliptin plus metformin and placebo plus metformin, respectively. However, another study [7] presents saxagliptin with its adjusted mean change of fasting plasma glucose as -0.41. Fasting plasma glucose in an article [8] did not reach statistical significance with the use of saxagliptin.
- Comparison between Sulfonylureas and DPP-4 inhibitors on post-Prandial Blood Glucose
  - There was an adjusted mean change of post-prandial blood glucose of -2 mmol/L and -1 mmol/L of saxagliptin plus metformin versus placebo plus metformin, respectively [4]. Literature also [7] presents saxagliptin with its adjusted mean change for PPBG as - 168. A significant reduction with saxagliptin was also noted for postprandial glucose (9.27 ± 0.4 versus 10.1 ± 0.4 mmol/L; p = 0.001) compared to placebo [8].
- Comparison between Sulfonylureas and DPP-4 Inhibitors on Hemoglobin A1c

- In a study by M. Feinglos et al., [4] there was a significant reduction in A1c with the baseline from 7.45% + 0.1% to 6.80% + 0.1% in patients who participated in the treatment arm of glipizide GITS 2.5 mg plus metformin. In contrast, B. Goke et al., [6] focused on both glipizide with metformin and saxagliptin with metformin with the baseline mean of both 7.65% + 0.04 and an adjusted mean of -0.41 + 0.04 and -0.35 + 0.04 with saxagliptin and glipizide respectively (95% CI, -0.17 to 0.06). In the study by G.
- Schernthaner et al., [12] an adjusted mean change from baseline in HbA1c was -0.44 (-0.51, -0.37), showing no significant difference with both glimepiride and saxagliptin. The 4th article began the HgA1c baseline at an average of 7.9% for both saxagliptin and placebo with an adjusted mean change of -0.78 and -0.37, respectively, by the end of the trial. Over the span of 1.5 years, Raimund Weitgasser et al. [17] showed an adjusted mean change ranging from month 4, year 1, to year 1.5 with values of -1.4, -1.5, and -1.7% respectively for A1c. Aside from previous trials that had a significant difference in hemoglobin A1c, B. Gallwitz et al. [5] presented with non-inferiority between glimepiride and linagliptin, their adjusted mean difference for A1c (-0.36 and -0.16, respectively). In contrast, another article [7] focuses on saxagliptin with its adjusted mean change as -0.33%.
- Comparison between Sulfonylureas and DPP-4 Inhibitors on Microvascular and Cardiovascular Complications
  - Linagliptin presented with significantly fewer cardiovascular events [6] compared to glimepiride. Retinal capillary flow (RCF), as mentioned in an article [8], significantly reduced after the use of saxagliptin ( $288 \pm 13.2$ ); RCF was used to determine microvascular complications with the use of a DPP-4 inhibitor. Under fasting conditions, linagliptin significantly improved microvascular function as shown by a 34% increase in hyperaemia area ( $P = 0.045$  vs glimepiride), a 34% increase in resting blood flow ( $P = 0.011$  vs glimepiride,  $P = 0.003$  vs placebo), and a 25% increase in peak blood flow ( $P = 0.009$  vs glimepiride,  $P = 0.003$  vs placebo). In a study by Ott et al. [9], findings for the primary endpoint of change in fasting flow-mediated vasodilation, the adjusted gMean ratios (90% CI) on day 28 to baseline were 0.89 (0.70-1.13) for linagliptin, 1.00 (0.80- 1.26) for glimepiride and 1.00 (0.79-1.28) for placebo (Fig. 2). No statistically significant differences in fasting flow-mediated vasodilation were observed between the treatments ( $P > 0.1$  for all comparisons). The last article (CAROLINA trial) focuses on 3P-MACE as the primary endpoint with 0.98 (0.84 to 1.14) as the hazard ratio and odds ratio, respectively (Table 3).
- Safety Profile between Sulfonylureas and DPP-4 Inhibitors
  - Safety variables such as adverse effects and events of hypoglycaemia were not analyzed in this review due to the comparative article by Farah et al., addressing these variables. A general trend from the articles indicated that low hypoglycemic risk was associated with linagliptin or saxagliptin compared to glimepiride and glipizide. In a couple of articles chosen, the following information evidently describes the difference in hypoglycemic events in DPP-4 inhibitors and sulfonylureas. With glipizide GITS 2.5 mg and metformin in the first article, there was an increase in hypoglycemia in 9 patients, with hypoglycemia defined as point-of-care testing measured at  $<60$  mg/dL with symptoms,  $<50$  mg/dL without symptoms, or a fasting plasma glucose of  $<55$  mg/dL without symptoms. With hypoglycemia in the study by B. Goke et al., [6]

achieving an HbA1c of <7%, caused more hypoglycemic events in patients who were taking glipizide with metformin versus saxagliptin with metformin; 13.4% of patients achieved HbA1c <7% without hypoglycemic events compared to 22.2% of patients who achieved an HbA1c of <7% without hypoglycemic events. According to G. Schernthaner et al., [12] the incidence of confirmed/severe hypoglycaemia was greater in the glimepiride group compared to the saxagliptin group with the glimepiride group achieving a target A1c more than the saxagliptin group. It should be noted that in another study [6], linagliptin presented with significant fewer cardiovascular events compared to glimepiride (Table 4).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Despite the higher efficacious characteristics of sulfonylureas in lowering HbA1c, due to its reported hypoglycemic effects, DPP-4 inhibitors may be considered as a clinically stable choice for second-line therapy after completing maximally tolerated doses of metformin. Sulfonylureas are considered better than DPP-4 inhibitors for treatment in patients with cardiovascular disease history and hypoglycemia.

---

### **Pan Z et al., 2020 [94].**

Efficacy and safety of DPP-IV inhibitors combined with basal insulin in the treatment of type 2 diabetes

#### **Fragestellung**

To evaluate the efficacy and safety of dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

#### **Methodik**

##### Population:

- T2DM

##### Intervention:

- DPP-IVi/INS
- duration  $\geq 12$  weeks

##### Komparator:

- insulin-alone (with or without placebo)

##### Endpunkte:

- glycemic control

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, the Web of Science, and the Cochrane Library

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Riski of Bias tool

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 16

### Charakteristika der Population:

TABLE 1 Characteristics of the included studies

| Number | First author (publication)        | country      | Study duration, wk | Single-center or multicenter | Diabetes duration, y | Number of baseline samples |         | Sex (male/female) |         | Age          |             | Intervention measures |                  | Relevant variables  | Drug treatment sequence                 |
|--------|-----------------------------------|--------------|--------------------|------------------------------|----------------------|----------------------------|---------|-------------------|---------|--------------|-------------|-----------------------|------------------|---|---|
|        |                                   |              |                    |                              |                      | Intervention               | Control | Intervention      | Control | Intervention | Control     | Intervention          | Control          |   |   |
| No.1   | Vilboell (2010) <sup>16</sup>     | USA          | 24                 | 100 clinical sites           | 12.5                 | 322                        | 319     | 157/49            | 169/53  | 58.3 ± 9.1   | 57.2 ± 9.3  | Saxagliptin +insulin  | placebo +insulin | HbA1c (%), 2h PPG (mmol/L), FBG (mmol/L), Hypoglycemia, SAEs, AEs | DPP-IVi therapy was added on to insulin |
| No.2   | Barnett (2012) <sup>17</sup>      | USA          | 24                 | multicenter                  | 12                   | 304                        | 151     | 120/184           | 68/83   | 57.2 ± 9.43  | 57.3 ± 9.27 | Saxagliptin +insulin  | placebo +insulin | HbA1c (%), 2h PPG (mmol/L), FBG (mmol/L), Hypoglycemia, SAEs, AEs | DPP-IVi therapy was added on to insulin |
| No.3   | Hong (2012) <sup>18</sup>         | Korean       | 24                 | single-center                | 15.8                 | 61                         | 63      | 33/28             | 32/31   | 58.8 ± 14.3  | 59.6 ± 13.0 | Saxagliptin +insulin  | placebo +insulin | HbA1c (%), 2h PPG (mmol/L), FBG (mmol/L), Hypoglycemia            | DPP-IVi therapy was added on to insulin |
| No.4   | Yki-Jarvinen (2013) <sup>19</sup> | 19 countries | 24                 | 19 clinical sites            | >5                   | 631                        | 630     | 329/302           | 329/301 | 59.7 ± 6.9.9 | 60.4 ± 10.0 | Linaagliptin +insulin | placebo +insulin | HbA1c (%), FBG (mmol/L), Hypoglycemia, SAEs, AEs                  | DPP-IVi therapy was added on to insulin |
| No.5   | Kadowaki (2013) <sup>20</sup>     | Japan        | 16                 | 60 clinical sites            | 14                   | 129                        | 137     | 53/76             | 57/80   | 59.3 ± 9.9   | 59.1 ± 10.1 | Stugliptin +insulin   | placebo +insulin | HbA1c (%), 2h PPG (mmol/L), FBG (mmol/L), Hypoglycemia, SAEs, AEs | DPP-IVi therapy was added on to insulin |
| No.6   | Kaku (2014) <sup>21</sup>         | Japan        | 12                 | 37 clinical sites            | 14.5                 | 90                         | 89      | 50/40             | 47/40   | 62.9 ± 8.22  | 62.4 ± 9.88 | Alogliptin +insulin   | placebo +insulin | HbA1c (%), FBG (mmol/L), Hypoglycemia, AEs                        | DPP-IVi therapy was added on to insulin |
| No.7   | Hirose (2015) <sup>22</sup>       | Japan        | 12                 | 28 clinical sites            | 12.9                 | 44                         | 44      | 55/23             | 56/22   | 58.5 ± 9.6   | 60.1 ± 9.1  | Vildagliptin +insulin | placebo +insulin | HbA1c (%)   | DPP-IVi therapy was added on to insulin |
| No.8   | Sato (2015) <sup>23</sup>         | Japan        | 24                 | single-center                | 19.5                 | 25                         | 24      | 16/9              | 18/6    | 66 ± 8       | 66 ± 13     | Stugliptin +insulin   | placebo +insulin | HbA1c (%), 2h PPG (mmol/L), FBG (mmol/L), Hypoglycemia            | DPP-IVi therapy was added on to insulin |

TABLE 1 (Continued)

| Number | First author (publication)    | country | Study duration, wk | Single-center or multicenter | Diabetes duration, y | Number of baseline samples |         | Sex (male/female) |         | Age          |             | Intervention measures |                  | Relevant variables  | Drug treatment sequence                 |
|--------|-------------------------------|---------|--------------------|------------------------------|----------------------|----------------------------|---------|-------------------|---------|--------------|-------------|-----------------------|------------------|---|---|
|        |                               |         |                    |                              |                      | Intervention               | Control | Intervention      | Control | Intervention | Control     | Intervention          | Control          |   |   |
| No.9   | Mathieu (2015) <sup>24</sup>  | USA     | 24                 | multicenter                  | 13.5                 | 329                        | 329     | 151/178           | 164/165 | 59.3 ± 8.9   | 58.3 ± 9.7  | Stugliptin +insulin   | placebo +insulin | HbA1c (%), FBG (mmol/L), Hypoglycemia, SAEs, AEs                  | DPP-IVi therapy was added on to insulin |
| No.10  | Ning (2016) <sup>25</sup>     | China   | 24                 | 22 clinical sites            | 11.3                 | 146                        | 147     | 61/85             | 66/81   | 57.8 ± 9.1   | 58.4 ± 9.6  | Vildagliptin +insulin | placebo +insulin | HbA1c (%), FBG (mmol/L), Hypoglycemia, SAEs, AEs                  | DPP-IVi therapy was added on to insulin |
| No.11  | Mita (2016) <sup>26</sup>     | Japan   | 104                | 12 clinical sites            | NA                   | 137                        | 137     | 83/61             | 82/30   | 63.8 ± 9.7   | 63.6 ± 1.0  | Stugliptin +insulin   | placebo +insulin | HbA1c (%), FBG (mmol/L), Hypoglycemia, SAEs, AEs                  | DPP-IVi therapy was added on to insulin |
| No.12  | Kadowaki (2017) <sup>27</sup> | Japan   | 16                 | 62 clinical sites            | NA                   | 117                        | 115     | 69/44             | 70/45   | 63.1 ± 10.3  | 63.7 ± 10.1 | Saxagliptin +insulin  | placebo +insulin | HbA1c (%), 2h PPG (mmol/L), FBG (mmol/L), Hypoglycemia, SAEs, AEs | DPP-IVi therapy was added on to insulin |
| No.13  | Ca o (2017) <sup>28</sup>     | China   | 16                 | single-center                | 6                    | 33                         | 32      | 18/15             | 18/14   | 52.1 ± 9.6   | 49.8 ± 11.2 | Stugliptin +insulin   | Insulin          | HbA1c (%), Hypoglycemia   | NA                                      |
| No.14  | Chen (2018) <sup>29</sup>     | China   | 24                 | 22 clinical sites            | NA                   | 234                        | 232     |                   |         |              |             | Saxagliptin +insulin  | placebo +insulin | 2h PPG (mmol/L), FBG (mmol/L), Hypoglycemia                       | DPP-IVi therapy was added on to insulin |
| No.15  | Leksema (2019) <sup>30</sup>  | Japan   | 24                 | multicenter                  | NA                   | 151                        | 151     | 92/59             | 91/60   | 72.5 ± 5.1   | 72.5 ± 5.6  | Linaagliptin +insulin | placebo +insulin | FBG (mmol/L), Hypoglycemia, SAEs, AEs                             | DPP-IVi therapy was added on to insulin |
| No.16  | Munch (2020) <sup>31</sup>    | France  | 12                 | 6 clinical sites             | 23.5                 | 32                         | 33      | 17/16             | 15/18   | 69.7 ± 9.6   | 71.3 ± 7.3  | Vildagliptin +insulin | Insulin          | HbA1c (%), Hypoglycemia, SAEs                                     | DPP-IVi therapy was added on to insulin |

Abbreviations: 2hPPG, 2-hour postprandial blood glucose; AE, adverse event; FBG, fasting blood glucose; DPP-IVi, dipeptidyl peptidase IV inhibitor; HbA1c, glycosylated hemoglobin; NA, not available; SAE, serious adverse event.

## Qualität der Studien:

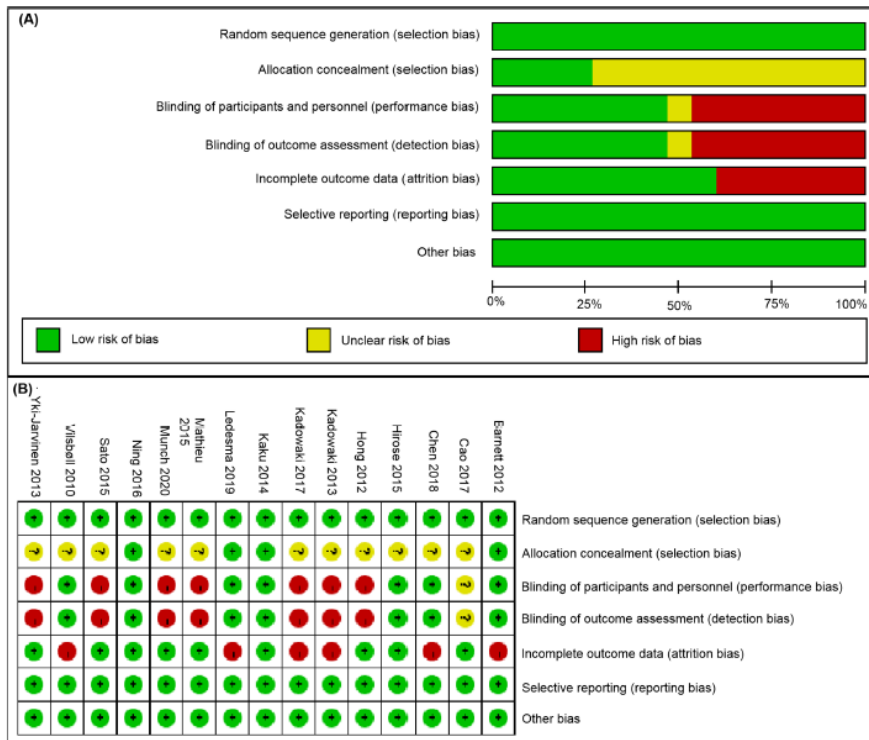


FIGURE 2 Risk of bias graph (A) and summary (B). In Figure 2B, green represents a low risk of bias, while red represents a high risk of bias. Yellow represents unclear risk of bias

## Studienergebnisse:

- Glycosylated hemoglobin (HbA1c) was significantly decreased in the DPP-IV inhibitors with insulin (DPP-IVi/INS) group compared with the insulin-alone (with or without placebo) group (WMD = -0.62%; 95% CI: -0.74, -0.49; P < .05).
- Consistent with this finding, the fasting blood glucose (FBG)-lowering effect (WMD = -0.61 mmol/L; 95% CI: -0.77, -0.45; P < .05) and 2-hour postprandial glucose (2hPPG)-lowering efficacy (WMD = -2.39 mmol/L; 95% CI: -2.81, -1.97; P < .05) in the DPP-IVi/INS group were also significantly better than in the insulin-alone group.
- Regarding safety indicators, compared with the insulin-alone group, DPP-IVi/INS treatments had no association with the risk of adverse effects, including hypoglycemia, adverse events (AEs), and serious adverse events (SAEs).



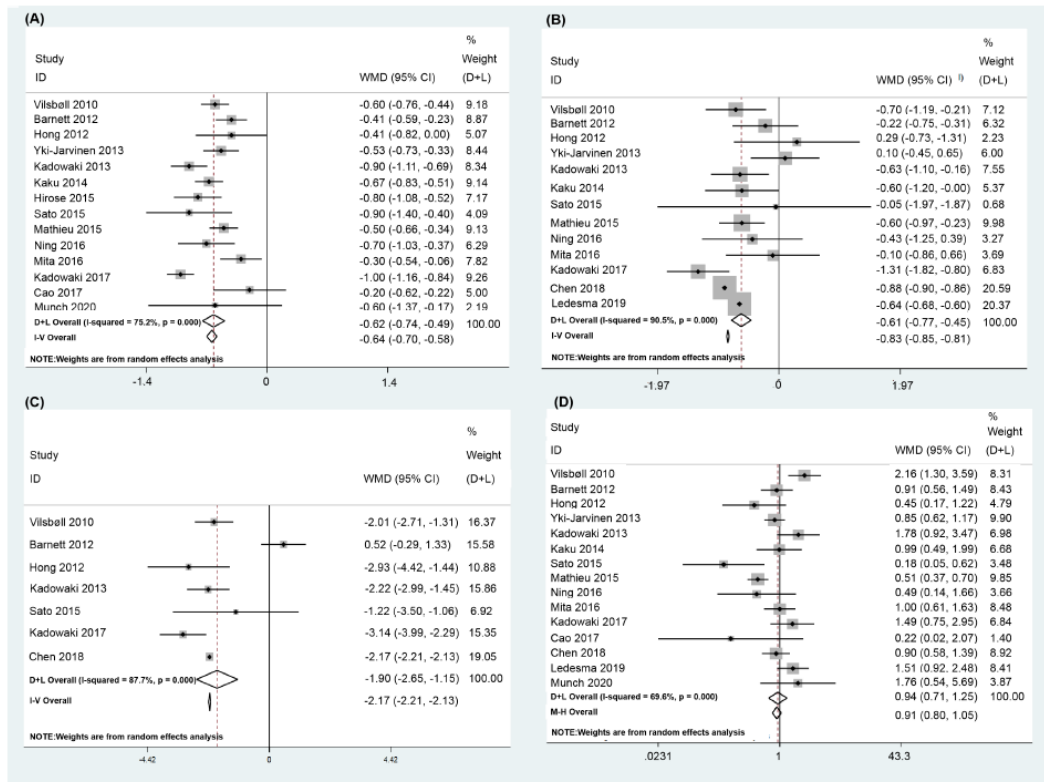


FIGURE 3 Outcomes of the comparison of the HbA1c (A), FBG (B), 2hPPG (C), hypoglycemia (D), adverse events (F) and severe adverse reactions (E) of the DPP4i/INS group with those of the insulin alone group in patients with T2DM by forest plots

- 

| Study or Subgroup  | DPP4i/INS |             | Single insulin treatment |             | Weight        | M-H, Fixed, 95%CI       | Year | Odds Ratio |
|--|-----------|-------------|--------------------------|-------------|---------------|-------------------------|------|------------|
|  | Event     | Total       | Event                    | Total       |               |                         |      |            |
| Vilsbøll 2010  | 168       | 322         | 137                      | 319         | 13.7%         | 1.45[1.06, 1.98]        | 2010 |            |
| Barnett 2012   | 173       | 304         | 90                       | 151         | 10.8%         | 0.90[0.60, 1.33]        | 2012 |            |
| Kadowaki 2013  | 495       | 631         | 513                      | 630         | 23.1%         | 0.83[0.63, 1.09]        | 2013 |            |
| Yki-Jarvinen 2013  | 76        | 129         | 71                       | 137         | 5.9%          | 1.33[0.82, 2.17]        | 2013 |            |
| Kaku 2014  | 50        | 90          | 40                       | 89          | 3.7%          | 1.53[0.85, 2.76]        | 2014 |            |
| Mathieu 2015   | 213       | 329         | 230                      | 329         | 16.9%         | 0.79[0.57, 1.10]        | 2015 |            |
| Mita 2016  | 84        | 146         | 68                       | 147         | 7.9%          | 0.91[0.57, 1.44]        | 2016 |            |
| Ning 2016  | 65        | 137         | 58                       | 137         | 6.4%          | 1.23[0.76, 1.98]        | 2016 |            |
| Kadowaki 2017  | 73        | 117         | 61                       | 115         | 4.8%          | 1.47[0.87, 2.48]        | 2017 |            |
| Ledesma 2019   | 102       | 151         | 98                       | 151         | 6.6%          | 1.13[0.70, 1.81]        | 2019 |            |
| <b>Total (95%CI)</b>   |           | <b>2356</b> |                          | <b>2205</b> | <b>100.0%</b> | <b>1.05[0.93, 1.19]</b> |      |            |
| Total events   | 1479      |             | 1366                     |             |               |                         |      |            |
| Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 15.40, df = 9 (p = 0.08); I <sup>2</sup> = 42% |           |             |                          |             |               |                         |      |            |
| Test for overall effect: Z = 0.81 (p = 0.42)                                     |           |             |                          |             |               |                         |      |            |

| Study or Subgroup  | DPP4i/INS |             | Single insulin treatment |             | Weight        | M-H, Fixed, 95%CI       | Year | Odds Ratio |
|--|-----------|-------------|--------------------------|-------------|---------------|-------------------------|------|------------|
|  | Event     | Total       | Event                    | Total       |               |                         |      |            |
| Vilsbøll 2010  | 20        | 322         | 11                       | 319         | 9.1%          | 1.85[0.87, 3.94]        | 2010 |            |
| Barnett 2012   | 12        | 304         | 6                        | 151         | 6.8%          | 0.99[0.37, 2.70]        | 2012 |            |
| Kadowaki 2013  | 52        | 631         | 52                       | 630         | 42.1%         | 1.00[0.67, 1.49]        | 2013 |            |
| Yki-Jarvinen 2013  | 4         | 129         | 3                        | 137         | 2.5%          | 1.43[0.31, 6.51]        | 2013 |            |
| Mathieu 2015   | 13        | 329         | 12                       | 329         | 10.2%         | 1.09[0.49, 2.42]        | 2015 |            |
| Mita 2016  | 5         | 146         | 10                       | 147         | 8.5%          | 0.49[0.16, 1.46]        | 2016 |            |
| Ning 2016  | 8         | 137         | 9                        | 137         | 7.5%          | 0.88[0.33, 2.36]        | 2016 |            |
| Kadowaki 2017  | 3         | 117         | 2                        | 115         | 1.7%          | 1.49[0.24, 9.07]        | 2017 |            |
| Ledesma 2019   | 7         | 151         | 12                       | 151         | 10.1%         | 0.56[0.22, 1.47]        | 2019 |            |
| Munch 2020   | 2         | 32          | 2                        | 33          | 1.6%          | 1.03[0.14, 7.81]        | 2020 |            |
| <b>Total (95%CI)</b>   |           | <b>2298</b> |                          | <b>2149</b> | <b>100.0%</b> | <b>1.01[0.78, 1.31]</b> |      |            |
| Total events   | 126       |             | 119                      |             |               |                         |      |            |
| Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 6.11, df = 9 (p = 0.73); I <sup>2</sup> = 0% |           |             |                          |             |               |                         |      |            |
| Test for overall effect: Z = 0.07 (p = 0.95)                                   |           |             |                          |             |               |                         |      |            |

- 

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis demonstrated that compared with the insulin-alone group, DPP-IVi/INS improved glycemic control without leading to any known AEs or SAEs. We recommend that T2DM patients have DPP-IVi/INS therapy for improved glycemic

control, especially T2DM patients with inadequate glycemic control who are on insulin treatment alone.

---

**Shibuki K et al., 2020 [100].**

Meta-Analysis of 11 Heterogeneous Studies regarding Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Add-On Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus Patients Treated with Insulin

**Fragestellung**

We conducted a meta-analysis of randomized controlled trials, which compared the efficacy and safety of adding DPP-4 inhibitors or placebo to insulin therapy; the level of hemoglobin A1c (HbA1c) in the patients was >7.0%, and the duration of treatment was  $\geq 8$  weeks.

**Methodik**

Population:

- Patients with type 2DM ( $\geq 18$  years old, HbA1c  $\geq 7.0\%$ , excluding pregnant women), who had been treated with a fixed dose of insulin (insulin lispro, insulin aspart, insulin glulisine, insulin neural, insulin isophane, insulin glargine, insulin detemir, or insulin degludec; single agent or in combination with metformin) for more than 8 weeks before DPP-4 treatment

Intervention:

- received an additional DPP-4 inhibitor (sitagliptin, alogliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, anagliptin, or teneligliptin) at the standard dosage coadministered with the insulin therapy

Komparator:

- received placebo instead of a DPP-4 inhibitor with the insulin therapy

Endpunkte:

- changes in HbA1c from the baseline ( $\Delta$ HbA1c) and the incidence of hypoglycemia

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, and pharmaceutical company sites as sources of information.
- A comprehensive literature search was conducted from September 1, 2015, to December 31, 2016.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 studies (n = 4654 patients)



Charakteristika der Population:

|                          | Number of patients<br>(experimental vs. control) | Country                                    | Type 2 DM<br>duration <sup>a</sup><br>(years) | HbA1c<br>(%) | FPG<br>(mg/dL) | BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | Therapy<br>duration<br>(weeks) |
|--------------------------|--|--|---|--------------|----------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Fonseca et al. [33]      | 296 (144/152)                                    | Germany, Finland,<br>Spain, USA            | 14.7  | 8.40         | 161.8          | 33.1                        | 24                             |
| Rosenstock et al. [34]   | 259 (130/129)                                    | 13 countries                               | 12.8  | 9.30         | 190.8          | 32.4                        | 26                             |
| Vilsbøll et al. [35]     | 641 (322/319)                                    | 22 countries                               | 12.0  | 8.60         | 177.1          | 31.0                        | 24                             |
| Kothny et al. [36]       | 449 (228/221)                                    | 11 countries                               | 13.0  | 8.80         | NA             | 28.9                        | 24                             |
| Barnett et al. [37]      | 455 (304/151)                                    | 11 countries                               | 11.9  | 8.70         | 173.3          | 32.3                        | 52                             |
| Kadowaki et al. [38]     | 266 (129/137)                                    | Japan                                      | 14.0  | 8.90         | 165.0          | 25.2                        | 16                             |
| Kaku et al. [39]         | 179 (90/89)                                      | Japan                                      | 14.9  | 8.43         | 154.9          | 24.3                        | 12                             |
| Mathieu et al. [40]      | 658 (329/329)                                    | 27 countries                               | 13.4  | 8.80         | 176.4          | 32.1                        | 24                             |
| Durán-García et al. [41] | 950 (475/475)                                    | 19 countries                               | NA  | 8.30         | 151.2          | 31.0                        | 52                             |
| Hirose et al. [42]       | 156 (78/78)                                      | Japan                                      | 12.9  | 8.10         | 160.2          | 25.7                        | 12                             |
| Ning et al. [43]         | 293 (146/147)                                    | China, Thailand,<br>Philippines, Singapore | 11.3  | 8.70         | 171.0          | 26.2                        | 24                             |

<sup>a</sup>Abbreviations: DM: diabetes mellitus; HbA1c: hemoglobin A1c; FPG: fasting plasma glucose; BMI: body mass index; NA: not available.

Qualität der Studien:

- There were a few risks of bias that would affect the assessment of efficacy and safety
- of DPP-4 inhibitors.

Studienergebnisse:

- The mean  $\Delta$ HbA1c between the DPP-4 inhibitor and placebo groups was -0.61% (95% confidence interval (CI): -0.74 to -0.48,  $I^2 = 73.4\%$ ). There was substantial heterogeneity among the 11 studies, but 74.1% of this variability was explained by the difference in BMI. The odds ratio for the incidence of hypoglycemia was 1.02 (95% CI: 0.74 to 1.42,  $I^2 = 63.8\%$ ), with substantial heterogeneity due to differences in the definition of hypoglycemia among the studies.

- Figure 1: Forest plot for  $\Delta$ HbA1c in the random-effects model. Each square indicates the mean difference (MD) and the bar indicates the 95% confidence interval (CI) from an eligible study. The size of each square corresponds to the weight of that study. The diamond and its width represent the combined MD and 95% CI, respectively.  $\Delta$ HbA1c: change in hemoglobin A1c; SD: standard deviation.

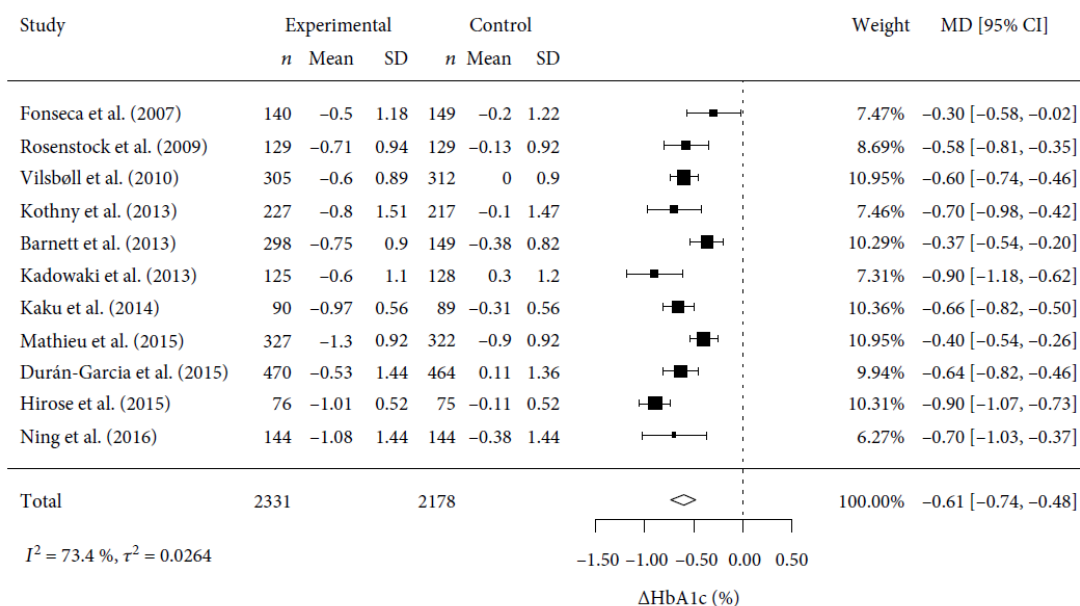
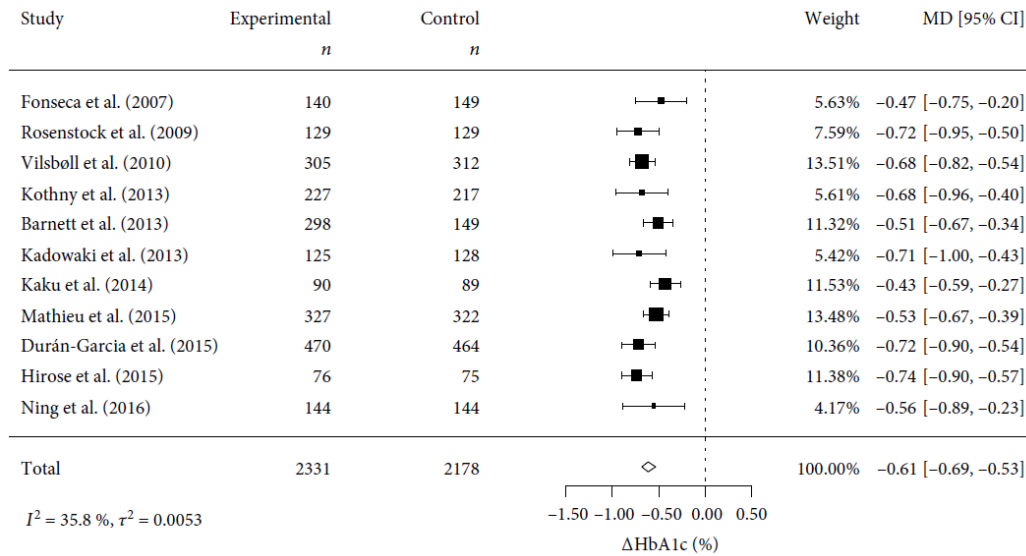


Figure 3: Forest plot for corrected  $\Delta\text{HbA1c}$  based on the BMI in each study. BMI: body mass index;  $\Delta\text{HbA1c}$ : change in hemoglobin A1c; MD: mean difference; CI: confidence interval.



- Figure 5: Forest plot for hypoglycemic incidence in the random-effects model. Each square indicates the odds ratio (OR) and the bar indicates the 95% confidence interval (CI) from an eligible study. The size of each square corresponds to the weight of that study. The diamond and its width represent the combined OR and 95% CI, respectively.

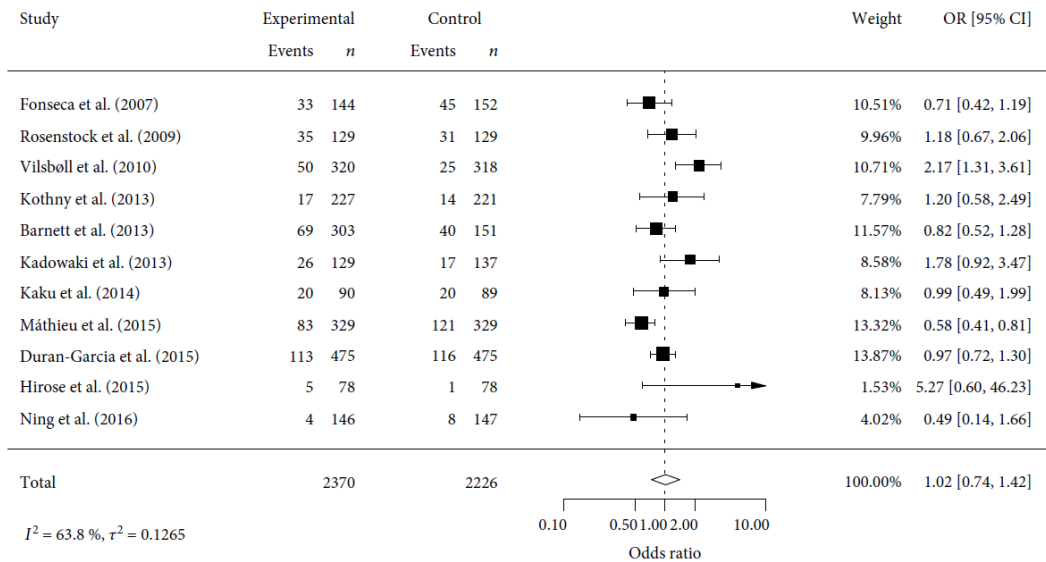


TABLE 3: Summary of the results of existing meta-analyses.

|                  | $\Delta\text{HbA1c}$ (%)                             | Odds ratio for hypoglycemic incidence                |
|------------------|--|--|
| Chen et al. [11] | -0.52% (-0.59 to -0.44, $I^2 = 0\%$ , 7 studies)     | 1.04 (0.83 to 1.31, $I^2 = 58.5\%$ , 7 studies)      |
| Kim et al. [12]  | -0.58% (-0.70 to -0.46, $I^2 = 76.4\%$ , 9 studies)  | 0.94 (0.84 to 1.05, $I^2 = 71.7\%$ , 9 studies)      |
| Yang et al. [13] | -0.53% (-0.63 to -0.43, $I^2 = 99\%$ , 7 studies)    | 1.02 (0.91 to 1.16, $I^2 = \text{NR}^a$ , 7 studies) |
| Wang et al. [14] | -0.54% (-0.66 to -0.42, $I^2 = 82\%$ , 22 studies)   | 0.92 (0.78 to 1.10, $I^2 = 60\%$ , 22 studies)       |
| Present study    | -0.61% (-0.74 to -0.48, $I^2 = 73.4\%$ , 11 studies) | 1.02 (0.74 to 1.42, $I^2 = 63.8\%$ , 11 studies)     |

<sup>a</sup>Abbreviation: NR: not reported.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

The addition of DPP-4 inhibitors to insulin therapy for adult patients with type 2 DM can significantly reduce HbA1c levels without increasing the occurrence of hypoglycemia. BMI and hypoglycemia definition could explain the heterogeneity in the clinical trials.

---

### **Yang J et al., 2020 [108].**

Effect of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors Used in Combination with Insulin Treatment in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Metaanalysis

#### **Fragestellung**

To evaluate the efficacy and safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (DPP4i) used in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

#### **Methodik**

##### Population:

- Adult patients with T2DM

##### Intervention:

- Addition of DPP4i to insulin therapy (either with regimens of basal insulin, basal and premeal bolus of insulin, or premixed insulin)

##### Komparator:

- insulin controls, with or without background therapy with other OADs

##### Endpunkte:

- Efficacy outcomes [HbA1c, fasting plasma glucose (FPG), 2-hour postprandial glucose (PPG-2h), total daily insulin dose; the number of participants achieving the target HbA1c (<7%)]
- Safety outcomes (body weight and incidence of hypoglycemia).

##### Recherche/Suchzeitraum:

- searched the MEDLINE, Embase, and Cochrane library databases
- RCT published through June 2018

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 21 RCTs with 3697 patients

##### Charakteristika der Population:

- Study duration was 12-104 weeks. Male proportion in studies ranges from 34%- 76.6%.

##### Qualität der Studien:

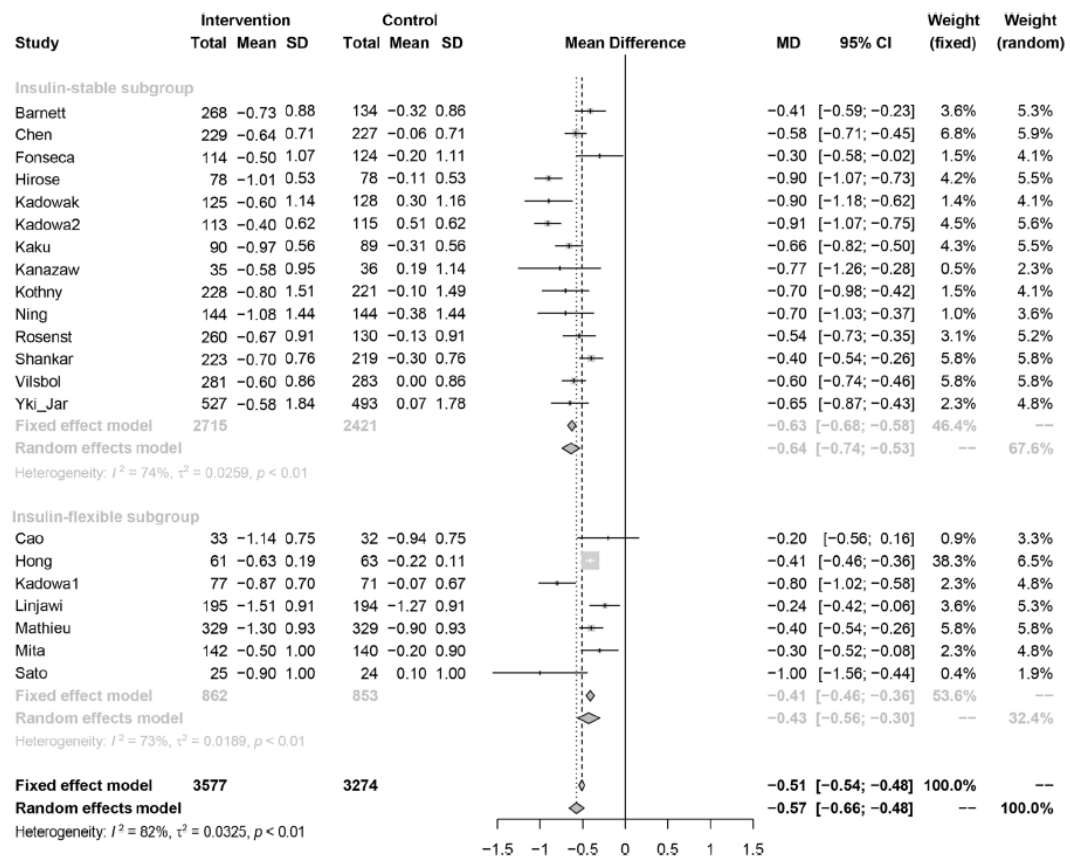
- There were 12 studies not clearly describing the methods of random sequence generation and/ or allocation concealment (selection bias). Two trials showed a high

risk of performance and detection bias. Also, risk of performance and detection bias was unclear in four trials, and the risk was judged to be low for the other studies.

- Two, one, and two studies were considered to have an unclear risk for incomplete outcome data, selective reporting, and other bias, respectively, and the risks were considered low for the others.

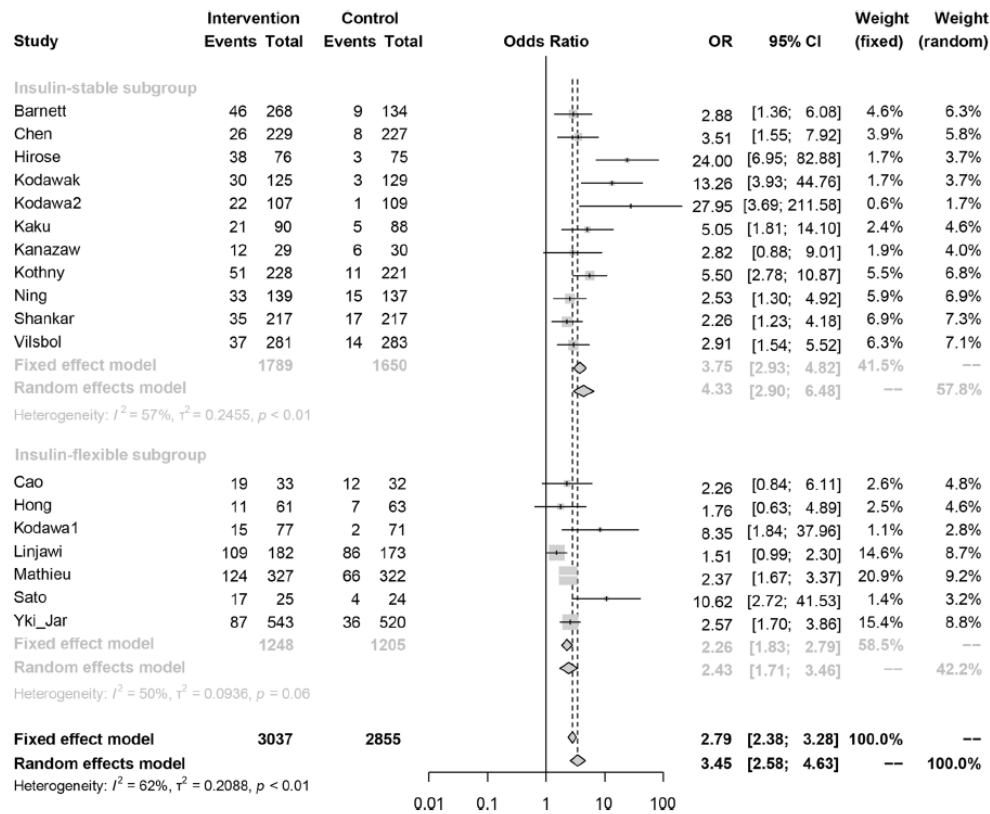
### Studienergebnisse:

- Efficacy Outcomes
- Change in HbA1c All enrolled studies involving
- 6851 patients with T2DM assessed the change in HbA1c levels. The combination therapy of insulin and a DPP4i led to a greater reduction in HbA1c level as compared with the control (WMD = - 0.57%; 95% CI - 0.66, - 0.48;  $p < 0.0001$ ). A significant heterogeneity among studies was detected ( $I^2 = 82\%$ ,  $p < 0.01$ ). Subgroup analysis showed that control-adjusted reductions in HbA1c from baseline were observed in both the insulin-stable subgroup (WMD = - 0.64%; 95% CI - 0.74, - 0.53) and insulin-flexible subgroup (WMD = - 0.43%; 95% CI - 0.56, - 0.30) (Fig. 2).



- Fig. 2 Results assessed by forest plots for the change in HbA1c from baseline (%)
- Achievement of HbA1c Target Goal
- Eighteen studies assessed the proportion of patients achieving the target HbA1c ( $\approx 7\%$ ). The combination therapy of DPP4i and insulin was associated a higher likelihood of achieving this goal (OR 3.45; 95% CI 2.58, 4.63;  $p < 0.0001$ ). Significant heterogeneity among studies was detected ( $I^2 = 62\%$ ,  $p < 0.01$ ). In subgroup analysis, the combination therapy of DPP4i and insulin demonstrated a greater chance to achieve the target HbA1c goal in comparison with the control treatment in both the insulinstable

subgroup (OR 4.33; 95% CI 2.90, 6.48) and insulin-flexible subgroup (OR 2.43; 95% CI 1.71, 3.46) (Fig. 3).



- **Fig. 3** Results assessed by forest plots for odds ratio (OR) in terms of achieving HbA1c < 7.0%
- **Change in FPG**
- Pooled analysis of 16 studies assessed the change in FPG. The FPG change from baseline was significant between the DPP4i/insulin and control groups (WMD = - 0.53 mmol/L; 95% CI - 0.72, - 0.34;  $p < 0.0001$ ). The heterogeneity among studies was not significant ( $I^2 = 37%$ ,  $p = 0.07$ ). Subgroup analysis revealed that the difference in the adjusted change from baseline for the DPP4i/insulin group compared with the control was - 0.64 mmol/L (95% CI - 0.84, - 0.44) in the insulin-stable subgroup and - 0.27 mmol/L (95% CI - 0.66, 0.11) in the insulin-flexible subgroup (Supplementary Fig. 3).
- **Change in PPG-2h**
- Seven studies were used for the analysis of the PPG-2h change from baseline, which was significant between DPP4i/insulin and control groups (WMD = - 1.91 mmol/L; 95% CI - 2.24, - 1.58;  $p < 0.0001$ ). The heterogeneity among studies was not significant ( $I^2 = 5%$ ,  $p = 0.39$ ). Subgroup analysis showed that the control-adjusted mean change in PPG-2h from baseline was - 1.85 mmol/L (95% CI - 2.18, - 1.53) and - 2.55 mmol/L (95% CI - 3.67, - 1.43) in the insulin-stable and insulin-flexible subgroups, respectively (Supplementary Fig. 4).
- **Change in Daily Dosage of Insulin Use**
- For the change in daily insulin dose from baseline, 11 studies were included for the analysis, of which seven studies examined patients on stable insulin dose regimens while the other four studies examined patients with insulin dose titration. DPP4i/insulin treatment led to a greater not differ between treatment with DPP4i/insulin and control (symptomatic hypoglycemia, OR 1.08, 95% CI 0.69, 1.68,  $p = 0.7484$ ; significant heterogeneity among studies with  $I^2 = 79%$ ,  $p < 0.01$ ; and severe

hypoglycemia, OR 1.00, 95% CI 0.66, 1.52,  $p = 0.9863$ ; nonsignificant heterogeneity among studies with  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0.98$ ) (Supplementary Figs. 6 and 7).

- Among studies with a stable insulin dosage, DPP4i/insulin treatment caused an increased risk of symptomatic hypoglycemia (OR 1.64; 95% CI 1.20, 2.25;  $p < 0.05$ ) compared with the control. For studies with flexible insulin dosing, DPP4i/insulin did not increase the likelihood of symptomatic hypoglycemia (OR 0.71; 95% CI 0.45, 1.14;  $p > 0.05$ ) (Supplementary Fig. 6).
- Irrespective of the subgroup, the risk of developing severe hypoglycemia was not significantly different with DPP4i/insulin relative to the control treatment (Supplementary Fig. 7).
- Change in Body Weight
- The change in body weight from baseline did not differ significantly between patients receiving DPP4i/insulin and control treatment (WMD = 0.02 kg; 95% CI - 0.30, 0.34;  $p = 0.8931$ ). The heterogeneity among studies was significant ( $I^2 = 77\%$ ,  $p < 0.01$ ). Subgroup analysis revealed that the adjusted mean change in body weight from baseline was 0.02 kg (95% CI - 0.16, 0.19) in the insulin-stable group and - 0.33 kg (95% CI - 1.51, 0.85) in the insulin-flexible group (Supplementary Fig. 8).

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

The addition of DPP4i to insulin is associated with a statistically significant reduction in glycemic control as measured by HbA1c, fasting plasma glucose, and 2-h postprandial glucose, without increasing the risk of hypoglycemia and weight gain. These conclusions were also observed in both stable-dose and flexible-dose insulin subgroups.

---

#### **Bae JH et al., 2019 [3].**

Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis

#### **Fragestellung**

In the present study, we performed a systematic review and meta-analysis of RCTs to investigate the effects of DPP-4 inhibitors on individual renal outcomes including ESRD compared with placebo or other antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes.

#### **Methodik**

##### Population:

- type 2 diabetes

##### Intervention:

- DPP-4 inhibitors

##### Komparator:

- placebo or other antidiabetic agents

##### Endpunkte:

- renal outcomes including changes in UACR or eGFR, and the development of microalbuminuria, macroalbuminuria, doubling of serum creatinine levels, renal failure, end-stage renal disease (ESRD), renal replacement therapy (RRT), dialysis, or kidney transplantation



### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials to Sep 2017
- eligible studies were at least 12 weeks of study duration

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

### **Ergebnisse**

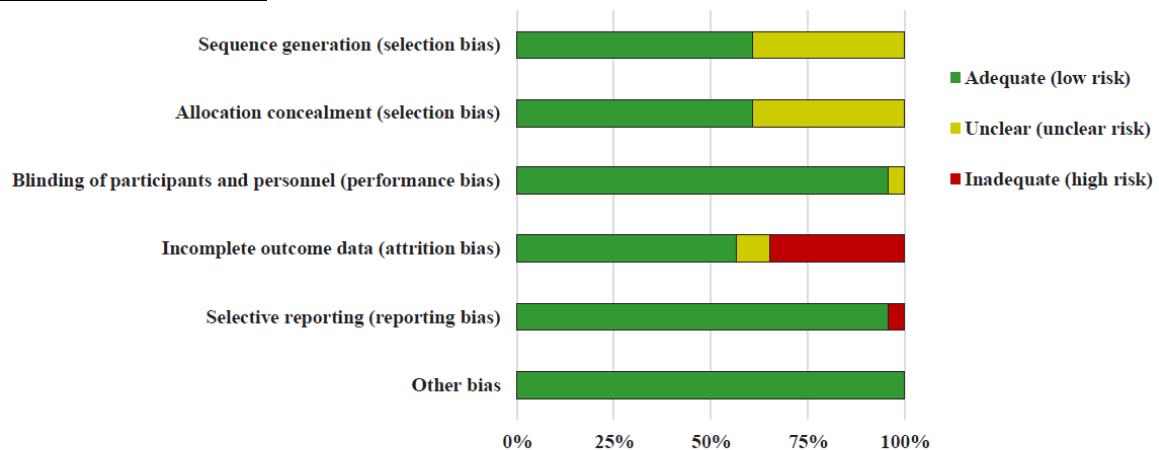
#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 23 RCTs in 19 publications (n=41359)

#### Charakteristika der Population:

- The number of participants in individual studies ranged from 36 to 16,492.
- The study duration of two studies lasted up to 4 years [12,14], and one study reported results with a median duration of 2.1 years [11]. The remaining studies had 12 to 160 weeks of study duration.
- Baseline eGFR of participants was  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> in five studies [30-34] and  $\geq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> in five studies [12,14,15,23,35]. Two studies did not describe inclusion or exclusion criteria for baseline eGFR or serum creatinine levels [36,37].

#### Qualität der Studien:



**Supplemental Fig. S1.** Study quality and risk of bias assessment.

### **Studienergebnisse:**

#### eGFR

- DPP-4 inhibitors showed a small but significant decline in eGFR compared with controls ([WMD,  $-1.11$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; 95% CI,  $-1.78$  to  $-0.44$ ; P=0.001], [SMD,  $-0.07$ ; 95% CI,  $-0.12$  to  $-0.02$ ; P= 0.009]).
- The test for heterogeneity showed moderate heterogeneity across the studies (I<sup>2</sup>=40.5%, P=0.064 on the test of WMD; I<sup>2</sup>=43.2%, P=0.048 on the test of SMD).

#### Development, progression, and regression of albuminuria

- DPP-4 inhibitors significantly reduced the risk of developing microalbuminuria (RR, 0.89; 95% CI, 0.80 to 0.98; P=0.022) and macroalbuminuria (RR, 0.77; 95% CI, 0.61 to 0.97; P= 0.027) compared with controls. However, the effects of DPP-4 inhibitors on incident albuminuria were mainly driven by one large trial (Supplemental Fig. S3) [11]. There was

no heterogeneity across the studies on both microalbuminuria ( $I^2=0.0\%$ ,  $P=0.471$ ) and macroalbuminuria ( $I^2=1.3\%$ ,  $P=0.363$ ) (Fig. 4A, B).

#### Development of ESRD

- DPP-4 inhibitors did not reduce the risk of developing ESRD in patients with type 2 diabetes compared with controls (RR, 0.93; 95% CI, 0.76 to 1.14;  $P=0.475$ ) (Fig. 4D). There was no heterogeneity across the studies ( $I^2=0.0\%$ ,  $P=0.853$ ).

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, our systematic review and meta-analysis demonstrated that DPP-4 inhibitors had renoprotective effects by reducing the risk of development or progression of albuminuria without affecting the risk of ESRD in patients with type 2 diabetes compared with placebo or other antidiabetic agents.

---

#### **Dai D et al., 2019 [15].**

Efficacy and hypoglycemic risk of sitagliptin in obese/overweight patients with type 2 diabetes compared with GLP-1 receptor agonists.

#### **Fragestellung**

To assess the efficacy and hypoglycemic risk of sitagliptin versus that of GLP-1 receptor agonists in the management of obese/overweight patients with T2DM.

#### **Methodik**

##### Population:

T2DM patients

##### Intervention/Komparator:

Sitagliptin vs. GLP-1 receptor agonists

##### Endpunkte:

Decreases in hemoglobin A1c (HbA1C) levels, the percentage of patients achieving an HbA1C goal of  $<7\%$ , weight loss, decreases in fasting plasma glucose (FPG) and postprandial plasma glucose (PPG), and decreases in systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP); incidence of hypoglycemia

##### Recherche/Suchzeitraum:

EMBASE, PubMed, Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov until March 2018

##### Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane approach

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 studies

##### Charakteristika der Population:

- Seven RCTs were parallel studies, and 1 was a crossover study.



- Patients had been treated with a stable metformin regimen in 7 trials and metformin or thiazolidinedione in 1 trial.
- The mean BMI at baseline ranged from 31kg/m<sup>2</sup> to 36.8kg/m<sup>2</sup> in the sitagliptin group and 31kg/m<sup>2</sup> to 36.8kg/m<sup>2</sup> in the GLP-1 receptor agonist group.
- The mean values of HbA1C at baseline ranged from 8.1% to 8.5% in the sitagliptin group and 8.1% to 8.6% in the GLP-1 receptor agonist group.
- 1240 patients were included in the sitagliptin group, and 75.8% were White, 7.2% were Black, 7.7% were Asian (a study by Charbonnel et al did not report this value) and 9.3% were other races
- 1378 patients were included in the GLP-1 receptor agonist group, and 76.2% were White, 6.1% were Black, 6.4% were Asian (a study by Charbonnel et al did not report this value), and 11.3% were other races.

### Qualität der Studien:

- The participants of all 8 trials were randomly allocated, 5 studies adequately described the methods of randomization and others did not mention it. There were no differences in the baseline characteristics between the sitagliptin group and the GLP-1 receptor agonist group. Studies by Charbonnel et al and Gadde et al were not blinded to the participants. All 8 studies clearly reported participants withdrawing from the trial and accounted for it.

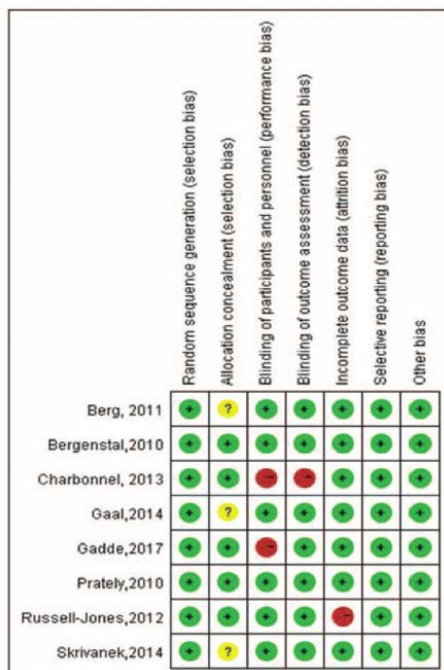


Figure 3. Risk of bias for the included studies.

### Studienergebnisse:

- Compared with GLP-1 receptor agonists, sitagliptin was less effective at reducing HbA1c (0.42 [0.27, 0.56]), FPG (0.78 [0.36, 1.19]), PPG (2.61 [1.35, 3.87]), and body weight (1.42 [0.71, 2.14]).
- Conversely, there were no significant differences in SBP reduction (0.38 [-1.14, 1.89]), DBP reduction (-0.30 [-1.00, 0.39]), and hypoglycemic risk (1.09 [0.50, 2.35]).



Summary of meta-analyses for outcome measures from included studies.

| Outcome  | No. of studies contributing data | Risk Ratio (95% CI), sitagliptin vs GLP-1 receptor agonists | Mean Difference (95% CI), sitagliptin vs GLP-1 receptor agonists | No. of participants of experimental group | No. of participants of control group | I <sup>2</sup> heterogeneity, % | P       |
|--|----------------------------------|---|--|---|--------------------------------------|---------------------------------|---------|
| Decrease in HbA <sub>1c</sub> participants achieving HbA <sub>1c</sub> goal of <7.0% | 7                                | 0.70 [0.58, 0.83]   | 0.42 [0.27, 0.56]  | 1376                                      | 1473                                 | 68                              | <.00001 |
| Decrease in FPG  | 8                                |   | 0.78 [0.36, 1.19]  | 1418                                      | 1514                                 | 86                              | .0003   |
| Decrease in PPG  | 3                                |   | 2.61 [1.35, 3.87]  | 238                                       | 242                                  | 75                              | <.00001 |
| Decrease in body weight  | 6                                |   | 1.42 [0.71, 2.14]  | 1115                                      | 1226                                 | 85                              | <.00001 |
| Decrease in SBP  | 5                                |   | 0.38 [-1.14, 1.89]   | 954                                       | 1073                                 | 50                              | .63     |
| Decrease in DBP  | 5                                |   | -0.30 [-1.00, 0.39]  | 954                                       | 1073                                 | 5                               | .4      |
| Participants experiencing hypoglycemia   | 8                                | 1.09 [0.50, 2.35]   |  | 1543                                      | 1666                                 | 77                              | .84     |

DBP = diastolic blood pressure, FPG = fasting plasma glucose, HbA<sub>1c</sub> = hemoglobin A<sub>1c</sub>, PPG = postprandial plasma glucose, SBP = systolic blood pressure.

Subgroup analysis:

| Factor   | Studies, n | Mean Difference (95% CI), sitagliptin vs GLP-1 receptor agonists | Risk Ratio (95% CI), sitagliptin vs GLP-1 receptor agonists | I <sup>2</sup> (%) | P       |
|--|------------|--|---|--------------------|---------|
| Subgroup analyses for decrease in HbA <sub>1c</sub> (%)  |            |  |   |                    |         |
| Type of GLP-1 receptor agonists  |            |  |   |                    |         |
| Exenatide  | 3          | 0.48 [0.33, 0.63]  |   | 2                  | <.00001 |
| liraglutide  | 2          | 0.37 [0.24, 0.50]  |   | 0                  | <.00001 |
| Formulation of GLP-1 receptor agonists   |            |  |   |                    |         |
| Long-acting GLP-1 receptor agonists  | 4          | 0.54 [0.42, 0.66]  |   | 19                 | <.00001 |
| Short-acting GLP-1 receptor agonists   | 3          | 0.27 [0.06, 0.48]  |   | 66                 | .01     |
| the potential confounding factor (studies might enroll participants with BMI <25 kg/m <sup>2</sup> ) |            |  |   |                    |         |
| Studies excluding the potential confounding factor   | 3          | 0.42 [0.06, 0.79]  |   | 87                 | .02     |
| Studies including the potential confounding factor   | 4          | 0.39 [0.28, 0.49]  |   | 0                  | <.00001 |
| Subgroup analyses for the percentage of patients achieving HbA <sub>1c</sub> goal of <7.0%           |            |  |   |                    |         |
| Type of GLP-1 receptor agonists  |            |  |   |                    |         |
| Exenatide  | 3          |  |   | 50                 | <.00001 |
| liraglutide  | 2          |  | 0.68[0.39, 1.18]  | 92                 | .17     |
| Formulation of GLP-1 receptor agonists   |            |  |   |                    |         |
| Long-acting GLP-1 receptor agonists  | 4          |  | 0.64 [0.56, 0.73]   | 29                 | <.00001 |
| Short-acting GLP-1 receptor agonists   | 3          |  | 0.77 [0.55, 1.07]   | 85                 | .12     |
| the potential confounding factor (studies might enroll participants with BMI <25 kg/m <sup>2</sup> ) |            |  |   |                    |         |
| Studies excluding the potential confounding factor   | 3          |  | 0.68[0.49, 0.94]  | 83                 | .02     |
| Studies including the potential confounding factor   | 4          |  | 0.71[0.56, 0.89]  | 78                 | .003    |
| Subgroup analyses for decrease in FPG (mmol/l)   |            |  |   |                    |         |
| Type of GLP-1 receptor agonists  |            |  |   |                    |         |
| Exenatide  | 4          | 0.66 [0.09, 1.22]  |   | 80                 | .02     |
| liraglutide  | 2          | 1.13 [0.85, 1.41]  |   | 0                  | <.00001 |
| Formulation of long-acting GLP-1 receptor agonists   |            |  |   |                    |         |
| Long-acting GLP-1 receptor agonists  | 4          | 1.08 [0.72, 1.44]  |   | 56                 | <.00001 |
| Short-acting GLP-1 receptor agonists   | 4          | 0.52 [-0.16, 1.21]   |   | 90                 | .13     |
| the potential confounding factor (studies might enroll participants with BMI <25 kg/m <sup>2</sup> ) |            |  |   |                    |         |
| Studies excluding the potential confounding factor   | 4          | 0.52 [-0.30, 1.35]   |   | 93                 | .21     |
| Studies including the potential confounding factor   | 4          | 1.08 [0.85, 1.31]  |   | 7                  | <.00001 |
| Subgroup analyses for weight loss (kg)   |            |  |   |                    |         |
| Formulation of GLP-1 receptor agonists   |            |  |   |                    |         |
| Long-acting GLP-1 receptor agonists  | 4          | 1.33 [0.31, 2.36]  |   | 90                 | .01     |
| Short-acting GLP-1 receptor agonists   | 2          | 1.65 [1.09, 2.20]  |   | 0                  | <.00001 |
| the potential confounding factor (studies might enroll participants with BMI <25 kg/m <sup>2</sup> ) |            |  |   |                    |         |
| Studies excluding the potential confounding factor   | 3          | 1.82 [1.24, 2.41]  |   | 49                 | <.00001 |
| Studies including the potential confounding factor   | 3          | 1.01 [-0.16, 2.19]   |   | 89                 | .09     |

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, for obese/overweight patients, sitagliptin might exert a less potent effect regarding HbA<sub>1c</sub>, FPG, PPG, and weight reduction than GLP-1 receptor agonists; however, there was no difference in hypoglycemic risk. Meanwhile, long-acting GLP-1 receptor agonists seemed more effective in reducing FPG.

---

**Chen K et al., 2018 [10].**

Direct head-to-head comparison of glycaemic durability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of long-term randomized controlled trials

**Fragestellung**

the aim of the present study was to perform a meta-analysis of long-term randomized controlled trials (RCTs) to compare the glycaemic durability of DPP-4 inhibitors and SUs in patients with T2DM, as reflected by the change in HbA1c levels from an intermediate time point (26 or 52 weeks) to 104 weeks of treatment

**Methodik**

Population:

- confirmed T2DM

Intervention/ Komparator:

- oral DPP-4 inhibitor treatment group or an oral SU group
- treatment duration of at least 2 years (104 weeks)

Endpunkte:

- primary outcome: change in HbA1c level from an intermediate time point (26 or 52 weeks) to 104 weeks of treatment

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (PubMed), Embase (Ovid), and CENTER (Cochrane Library) databases
- The final search was performed on January 25, 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Of the eight included RCTs, one included two interventional arms with different doses of alogliptin (12.5 and 25 mg once daily), and these were included as two comparisons.

## Charakteristika der Population:

**TABLE 1** Baseline patient and clinical characteristics of the included studies

| Study             | Design | N    | Mean age, years | Sex, % men | BMI, kg/m <sup>2</sup> | Baseline HbA1c, % | T2DM duration, years | Add-on therapy | Extension study | DPP-4 inhibitor dose           | SU dose                          | Intermediate time point, weeks | Final time point, weeks | Drop out %, and handling strategy |
|-------------------|--------|------|-----------------|------------|------------------------|-------------------|----------------------|----------------|-----------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| Foley 2009        | R, DB  | 811  | 54.8            | 55.8       | 30.7                   | 8.7               | 2.2                  | N              | N               | Vidagliptin, 50 mg twice daily | Gliclazide, 80-320 mg once daily | 24, 52                         | 104                     | 25.7%, LOCF                       |
| Ahren 2010        | R, DB  | 258  | 57.5            | 53.6       | 31.8                   | 7.3               | 5.7                  | Y, Metformin   | Y               | Vidagliptin, 50 mg twice daily | Glimepiride, 2-6 mg once daily   | 24, 52                         | 104                     | NR                                |
| Matthews 2010     | R, DB  | 1357 | 57.5            | 53.5       | 31.6                   | 7.2               | 5.7                  | Y, Metformin   | N               | Vidagliptin, 50 mg twice daily | Glimepiride, 2-6 mg once daily   | 24, 53                         | 104                     | 37.6%, LOCF                       |
| Seck 2010         | R, DB  | 504  | 57.3            | 60.1       | 31.1                   | 7.3               | 5.8                  | Y, Metformin   | N               | Sitagliptin, 100 mg once daily | Glipizide, 5-20 mg once daily    | 24, 54                         | 104                     | 5.6%, OC                          |
| Gallwitz 2012     | R, DB  | 504  | 59.8            | 60.5       | 30.3                   | 7.7               | NR                   | Y, Metformin   | N               | Linagliptin, 5 mg once daily   | Glimepiride, 1-4 mg once daily   | 28, 52                         | 104                     | 23%, LOCF                         |
| Goke 2013         | R, DB  | 312  | 57.5            | 52.4       | 31.4                   | 7.7               | 5.5                  | Y, Metformin   | Y               | Saxagliptin, 5 mg once daily   | Glipizide, 5-20 mg once daily    | 24, 52                         | 104                     | 73%, LOCF                         |
| Ahren 2014        | R, DB  | 602  | 55.1            | 50.1       | NR                     | 8.2               | 6.2                  | Y, Metformin   | N               | Sitagliptin, 100 mg once daily | Glimepiride, 2-4 mg once daily   | 24, 52                         | 104                     | 33%, LOCF                         |
| Dei 2014, 12.5 mg | R, DB  | 1317 | 55.4            | 48.9       | 31.2                   | 7.6               | 5.6                  | Y, Metformin   | N               | Alogliptin, 12.5 mg once daily | Glipizide, 5-20 mg once daily    | 26, 52                         | 104                     | 22%, LOCF                         |
| Dei 2014, 25 mg   | R, DB  | 1322 | 55.4            | 50.8       | 31.2                   | 7.6               | 5.5                  | Y, Metformin   | N               | Alogliptin, 25 mg once daily   | Glipizide, 5-20 mg once daily    | 26, 52                         | 104                     | 22%, LOCF                         |

Abbreviations: BMI, body mass index; DB, double-blind; LOCF, last observation carried forward; N, no; NR, not reported; OC, observed cases; R, randomized; Y, yes.

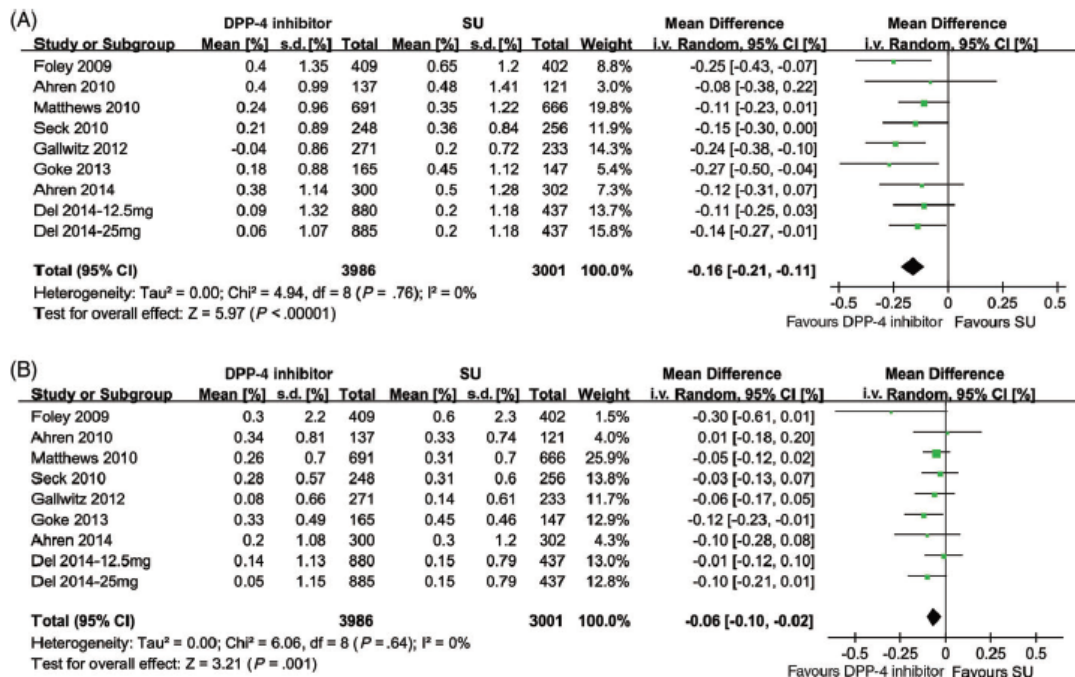
## Qualität der Studien:

- Keine Angaben

## Studienergebnisse:

- Treatment with DPP-4 inhibitors was associated with significantly smaller changes in HbA1c levels from 24 to 28 weeks to 104 weeks (MD -0.16%, 95% CI -0.21 to -0.11; P < .001; Figure 1A) and 52 weeks to 104 weeks (MD -0.06%, 95% CI -0.10 to -0.02; P = .001; Figure 1B) compared with SUs, with no considerable heterogeneity (I<sup>2</sup> = 0%). A

sensitivity analysis based on the omission of the study including medication-naïve patients showed similar results (24-28 weeks: MD -0.15%, 95% CI -0.20 to -0.10,  $P < .001$ ; 52 weeks: MD -0.06%, 95% CI -0.10 to -0.02,  $P = .003$ ).



**FIGURE 1** Forest plots for the comparative glycaemic durability of DPP-4 inhibitors and SUs. A, Changes in HbA1c levels from 24 to 28 to 104 weeks of treatment; B, changes in HbA1c levels from 52 to 104 weeks of treatment. i.v., intravenous; s.d., standard deviation

### Anmerkung/Fazit der Autoren

These results suggest that long-term treatment with DPP-4 inhibitors confers better durability of glycaemic response than treatment with SUs in patients with T2DM, which may indicate that DPP-4 inhibitors better preserve islet  $\beta$ -cell function compared with SUs.

### Men P et al., 2018 [83].

Efficacy and safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis

#### Fragestellung

This systematic review synthesized currently available evidence to provide a better understanding of the comparative efficacy and safety of saxagliptin in treating type 2 diabetes.

#### Methodik

##### Population:

- patients over 18 years of age with type 2 diabetes

##### Intervention:

- saxagliptin (as monotherapy or in dual or triple therapy)

Komparator:

- placebo or other active antidiabetic interventions (as monotherapy or in dual or triple therapy)

Endpunkte:

- HbA1c, proportion of patients achieving HbA1c targets of <7%, fasting plasma glucose (FPG) concentration, overall and serious adverse events, body weight, confirmed hypoglycemia, heart failure, pancreatitis, arthralgia, and other adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- To March 2018 in PubMed, Embase, the Cochrane Library, Web of Science, and 2 Chinese databases

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 30 trials involving 29,938 participants

Charakteristika der Population:

- Only RCTs involving >150 patients.
- demographics of the patient populations were comparable
  - mean age of 42.0 to 72.6 years
  - mean duration of type 2 diabetes ranged from 0.4 to 16.7 years
  - mean baseline HbA1c levels between 7.6% and 10.7%.

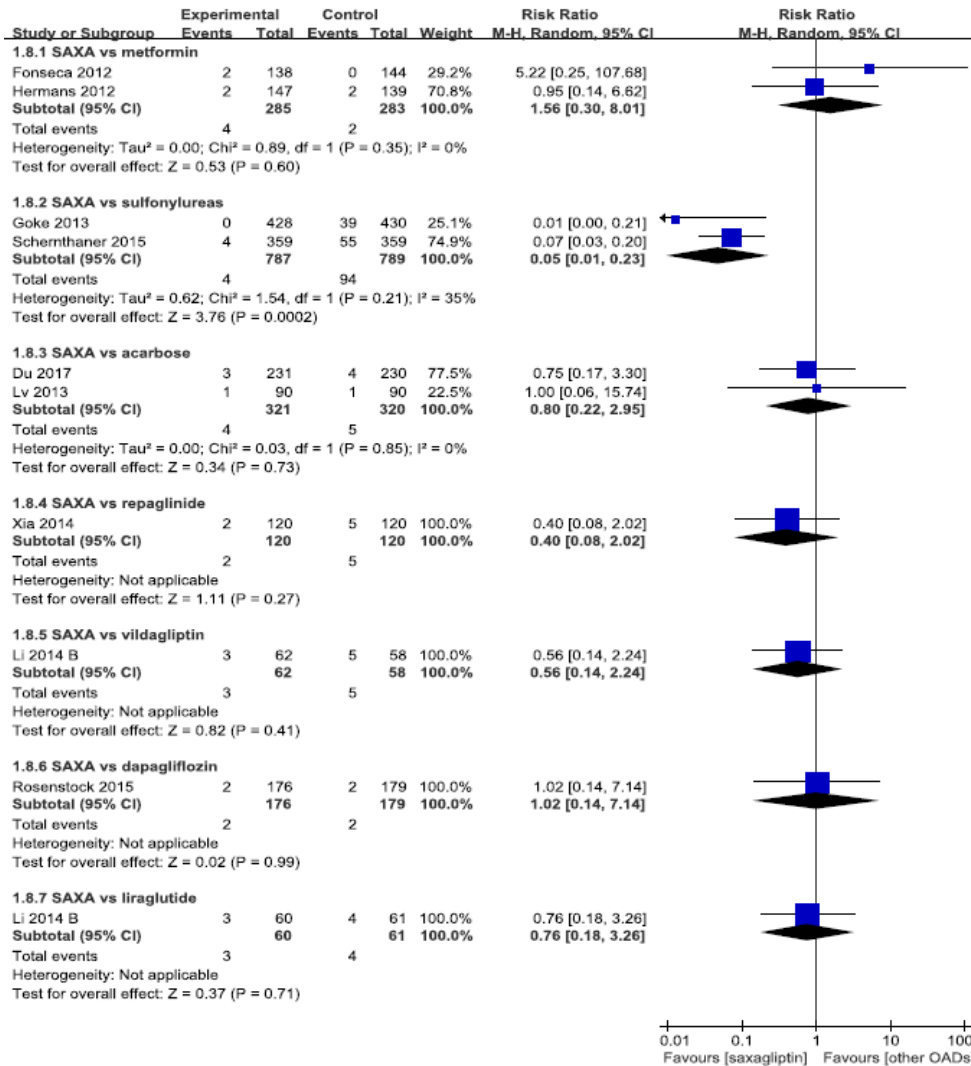
Qualität der Studien:

- Random sequence generation adequate in 25 trials, and allocation concealment adequately described in 16 trials. Two trials were considered to be at high risk of performance and detection bias. All studies were judged to be at low risk of attrition, reporting and other bias.

Studienergebnisse:

- HbA1c of <7%: Proportion significantly greater with saxagliptin as add-on (RR 1.67, 95% CI 1.55 to 1.81;  $p < 0.00001$ ) or compared to metformin (RR 1.30, 95% CI 1.04 to 1.63;  $p = 0.02$ ) and acarbose (RR 2.38, 95% CI 1.17 to 4.83;  $p = 0.02$ ). However, no significant differences were observed in comparisons of saxagliptin with other active comparators
- FPG: significantly greater reductions of saxagliptin as add-on therapy to other antidiabetic agents: (WMD -14,08 mg/dL, 95% CI -15.82 to -12.34;  $p < 0.00001$ ); added to metformin, saxagliptin produced a significantly smaller reduction in FPG compared with sulfonylureas (WMD 9.05 mg/dL, 95% CI 6.18 to 11.93;  $p < 0.00001$ ), liraglutide (WMD 7.60 mg/dL, 95% CI 1.76 to 13.44;  $p = 0.01$ ) and dapagliflozin (WMD 18.00 mg/dL, 95% CI 10.10 to 25.90;  $p < 0.00001$ ). However, no significant differences were observed when saxagliptin was compared with other active comparators
- Hypoglycemia: Compared with sulfonylureas, saxagliptin significantly reduced the risk of hypoglycemia by 95% (see figure). No significant differences were observed in comparison with other active comparators, including other DPP-4 inhibitors.





- Body weight: Saxagliptin was inferior to liraglutide (WMD 5.10 kg, 95% CI 1.66 to 8.54; p = 0.004) and dapagliflozin (WMD 2.40 kg, 95% CI 1.69 to 3.11; p < 0.00001). However, treatment with saxagliptin was associated with significantly less effect on body weight than sulfonyleureas (WMD -2.34 kg, 95% CI -3.31 to -1.36; p < 0.00001). In comparison with other DPP-4 inhibitors, changes in body weight were similar.
- Overall and serious adverse events: Reduction in AE vs acarbose (RR 0.71, 95% CI 0.57 to 0.89; p = 0.03) and liraglutide (RR 0.41, 95% CI 0.24 to 0.71; p = 0.001) when added to metformin, no other significant differences.
- Other adverse events:
  - Pancreatitis and heart failure: no significant difference vs placebo and SU
  - Arthralgia: saxagliptin could significantly reduced the risk of arthralgia vs sitagliptin (RR 0.20, 95% CI 0.04 to 0.90; p = 0.04), but not compared with other active treatments.
  - saxagliptin was not associated with any increased risks of upper respiratory tract infection, urinary tract infection and nasopharyngitis compared with both placebo and active comparators

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, Generally, saxagliptin has similar efficacy compared with most oral antidiabetic drugs, while may be more effective than acarbose. Saxagliptin is safe in the treatment of T2D, especially having a better safety profile than acarbose and sulfonylureas.

### *Kommentare zum Review*

- Die Ergebnisse der Studien mit Placebo als Komparator wurden nicht dargestellt, genau wie die Ergebnisse zu Sagagliptin 2,5 mg.

---

### **Yang WY et al., 2018 [109].**

Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to insulin treatment in type 2 diabetes patients: A meta-analysis

#### **Fragestellung**

To evaluate the efficacy and safety of combining insulin therapy with dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors compared with combining insulin therapy with a placebo or other antihyperglycemic agents

#### **Methodik**

##### Population:

- type 2 diabetes patients

##### Intervention:

- addition of DPP-4 inhibitors with insulin

##### Komparator:

- addition of a placebo or other active hypoglycemic agents to insulin therapy

##### Endpunkte:

- glucose control (primary outcome)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (PubMed), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and EMBASE
- until December 2016

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 36

##### Charakteristika der Population:

- 7 studies that compared a placebo with a combination of a DPP-4 inhibitor and insulin (DPP4i/INS), 3 studies that compared a placebo with a combination of metformin and insulin (MET/INS), 7 studies that compared a placebo with a combination of



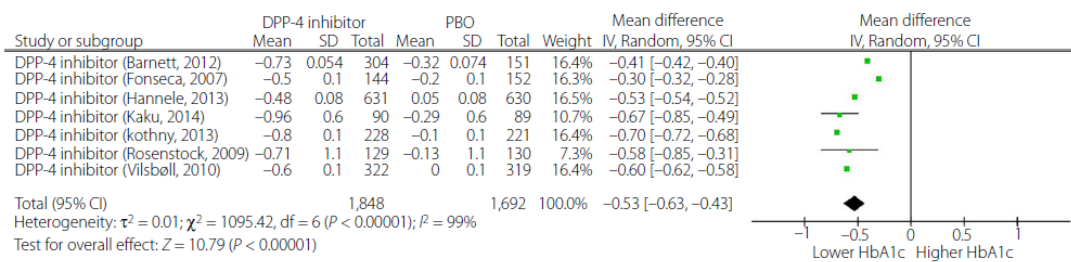
thiazolidinedionesin and insulin (TZD/INS), 5 studies that compared a placebo with a combination of an alpha-glucosidase inhibitor and insulin (AGI/INS), 7 studies that compared a placebo with a combination of a GLP-1 receptor agonist and insulin (GLP-1RA/INS) and 8 studies that compared a placebo with a combination of SGLT-2i and insulin (SGLT-2i/INS)

### Qualität der Studien:

- All the included studies were randomized, placebo-controlled trials. Most studies reported age, sex, diabetes duration, HbA1c, BMI, bodyweight between the comparison groups at baseline. Overall, the risk of bias was low.

### Studienergebnisse:

- Efficacy outcomes
- Changes in HbA1c
  - The HbA1c-lowering efficacy was significantly greater with DPP-4i/INS than with PBO/INS (WMD -0.53%, 95% CI: -0.63, -0.43,  $P < 0.01$ ; Figure 2; Table 1). The placebo-corrected HbA1c change from baseline was greater with MET/INS than with DPP-4i/INS ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the placebo-corrected HbA1c change from baseline between DPP-4i/INS and AGI/INS, TZD/INS, GLP-1RA/INS and SGLT-2i/INS ( $P > 0.05$ ).



**Figure 2** | Change from baseline in glycated hemoglobin (HbA1c) of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor/insulin treatment. CI, confidence interval; PBO, placebo.

**Table 1** | Comparisons of glycated hemoglobin change from baseline in different treatment groups

|                                | No. studies | No. participants (active agents vs PBO) | WMD from baseline | 95% CI       | P-value |
|--------------------------------|-------------|---|-------------------|--------------|---------|
| HbA1c change from baseline (%) |             |   |                   |              |         |
| DPP-4i/INS                     | 7           | 1,848/1,692                             | -0.53             | -0.63, -0.43 | <0.01*  |
| MET/INS                        | 3           | 127/135                                 | -0.88             | -1.11, -0.64 | <0.01*  |
| AGI/INS                        | 5           | 375/367                                 | -0.55             | -1.12, 0.01  | 0.06    |
| TZD/INS                        | 7           | 758/760                                 | -0.61             | -0.80, -0.41 | <0.01*  |
| SGLT-2i/INS                    | 8           | 1,658/1,585                             | -0.66             | -0.79, -0.53 | <0.01*  |
| GLP-1RA/INS                    | 7           | 1,393/1,223                             | -0.74             | -1.07, -0.41 | <0.01*  |

\*P-value < 0.05. AGI, alpha-glucosidase inhibitors; CI, confidence interval; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA1c, glycated hemoglobin; INS, insulin; MET, metformin; PBO, placebo; TZD, thiazolidinediones; SGLT-2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; WMD, weighted mean difference.

- Changes in FPG
  - When DPP4i/INS treatment was compared with PBO/INS treatment, the change in FPG was not significant (WMD -0.32 mmol/L, 95% CI: -0.75, 0.11,  $P = 0.14$ ;  $I^2 = 100\%$ , random effects model was used; Table 2). The difference in the placebo-corrected FPG change from baseline between DPP-4i/INS and MET/INS, AGI/INS, TZD/INS, GLP-1RA/INS and SGLT-2i/INS treatments was not significant ( $P > 0.05$ ).

**Table 2** | Comparisons of fasting plasma glucose change from baseline in different treatment groups

|                                   | No. studies | No. participants (active agents vs PBO) | WMD from baseline | 95% CI       | P-value |
|-----------------------------------|-------------|---|-------------------|--------------|---------|
| FPG change from baseline (mmol/L) |             |   |                   |              |         |
| DPP-4i/INS                        | 7           | 1,848/1,692                             | -0.32             | -0.75, 0.11  | 0.14    |
| MET/INS                           | 3           | 127/135                                 | -0.72             | -1.58, 0.14  | 0.10    |
| AGI/INS                           | 4           | 268/267                                 | -0.02             | -0.30, 0.26  | 0.87    |
| TZD/INS                           | 6           | 750/750                                 | -1.16             | -3.15, 0.83  | 0.25    |
| SGLT-2i/INS                       | 6           | 800/753                                 | -0.63             | -1.39, 0.13  | 0.10    |
| GLP-1RA/INS                       | 7           | 1,393/1,223                             | -0.46             | -0.87, -0.05 | <0.05*  |

\*P-value < 0.05. AGI, alpha-glucosidase inhibitors; CI, confidence interval; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; FPG, fasting plasma glucose; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA1c, glycated hemoglobin; INS, insulin; MET, metformin; PBO, placebo; SGLT-2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; SU, sulfonylurea; TZD, thiazolidinediones; WMD, weighted mean difference.

- **Changes in PPG**

- The PPG-lowering efficacy was significantly greater with DPP-4i/INS than with PBO/INS (WMD -1.65 mmol/L, 95% CI: -2.34, -0.96, P < 0.01; I<sup>2</sup> = 100%, random effects model was used; Table 3). The placebo-corrected PPG change from baseline was greater with SGLT-2i/INS than with DPP-4i/INS (P < 0.05). The placebo-corrected PPG change from baseline between DPP-4i/INS and AGI/INS and GLP-1RA/INS treatments was not significantly different (P > 0.05).

**Table 3** | Comparisons of postprandial plasma glucose change from baseline in different treatment groups

|                                   | No. studies | No. participants (active agents vs PBO) | WMD from baseline | 95% CI       | P-value |
|-----------------------------------|-------------|---|-------------------|--------------|---------|
| PPG change from baseline (mmol/L) |             |   |                   |              |         |
| DPP-4i/INS                        | 2           | 626/470                                 | -1.65             | -2.34, -0.96 | <0.01   |
| AGI/INS                           | 3           | 208/207                                 | -1.76             | -4.19, 0.66  | 0.15    |
| GLP-1RA/INS                       | 3           | 705/547                                 | -2.87             | -8.98, 3.23  | 0.36    |
| SGLT-2i/INS                       | 2           | 146/83                                  | -2.62             | -2.86, -2.37 | <0.01   |

AGI, alpha-glucosidase inhibitors; CI, confidence interval; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA1c, glycated hemoglobin; INS, insulin; PBO, placebo; PPG, postprandial plasma glucose; SGLT-2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; WMD, weighted mean difference.

- **Changes in bodyweight**

- When DPP4i/INS treatment was compared with PBO/INS treatment, the change in bodyweight was not significant (WMD 0.18 kg, 95% CI: -0.08, 0.44, P = 0.17; Table 4). When placebo-corrected, bodyweight was significantly decreased with SGLT-2i/INS and GLP-1RA/INS compared with DPP-4i/INS (P < 0.05), and was significantly increased with TZD/INS compared with DPP-4i/INS (P < 0.05). There was no significant difference in placebo-corrected bodyweight change from baseline between DPP-4i/INS and AGI/INS treatments (P > 0.05).

**Table 4** | Comparisons of bodyweight change from baseline in different treatment groups

|                                      | No. studies | No. participants (active agents vs PBO) | WMD from baseline | 95% CI       | P-value |
|--------------------------------------|-------------|---|-------------------|--------------|---------|
| Bodyweight change from baseline (kg) |             |   |                   |              |         |
| DPP-4i/INS                           | 7           | 1,848/1,692                             | 0.18              | -0.08, 0.44  | 0.17    |
| MET/INS                              | 3           | 127/135                                 | -2.66             | -3.91, -1.41 | <0.01*  |
| AGI/INS                              | 4           | 268/267                                 | -0.70             | -2.15, 0.75  | 0.34    |
| TZD/INS                              | 6           | 655/656                                 | 1.88              | 0.29, 3.46   | 0.02*   |
| SGLT-2i/INS                          | 7           | 994/946                                 | -1.89             | -2.31, -1.48 | <0.01*  |
| GLP-1RA/INS                          | 7           | 1,393/1,223                             | -1.70             | -2.53, -0.88 | <0.01*  |

\*P-value < 0.05. AGI, alpha-glucosidase inhibitors; CI, confidence interval; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA1c, glycated hemoglobin; INS, insulin; MET, metformin; PBO, placebo; SGLT-2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; TZD, thiazolidinediones; WMD, weighted mean difference.

- **Changes in the dosage of insulin use**

- The change in daily insulin doses was significantly greater with DPP-4i/INS than with PBO/INS (WMD -2.17 units/day, 95% CI: -3.18, -1.15, P < 0.01; I<sup>2</sup> = 99%, random effects model was used; Table 5). The placebo-corrected daily insulin dosage was significantly decreased with TZD/INS compared with DPP-4i/INS (P < 0.05). Comparisons of the placebo-corrected insulin dosage change from baseline between DPP-4i/INS and AGI/INS, GLP-1RA/INS and SGLT-2i/INS treatments showed that the difference was not significant (P > 0.05).

**Table 5** | Comparisons of daily insulin dosage change from baseline in different treatment groups

|   | No. studies | No. participants (active agents vs PBO) | WMD from baseline | 95% CI        | P-value |
|---|-------------|---|-------------------|---------------|---------|
| Daily insulin dosage change from baseline (U/day) |             |   |                   |               |         |
| DPP-4i/INS  | 4           | 1,307/1,154                             | -2.17             | -3.18, -1.15  | <0.01*  |
| AGI/INS   | 2           | 142/141                                 | 0.28              | -2.85, 3.40   | 0.86    |
| TZD/INS   | 5           | 518/524                                 | -16.15            | -25.89, -6.42 | <0.01*  |
| SGLT-2i/INS                                       | 3           | 545/490                                 | -6.00             | -12.28, 0.27  | 0.06    |
| GLP-1RA/INS                                       | 7           | 1,393/1,223                             | -3.39             | -4.74, -2.04  | <0.01*  |

\*P-value < 0.05. AGI, alpha-glucosidase inhibitors; CI, confidence interval; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA1c, glycated hemoglobin; INS, insulin; PBO, placebo; SGLT-2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; TZD, thiazolidinediones; U, unit; WMD, weighted mean difference.

- 
- **Safety outcomes**
- In the subgroup analysis of safety outcomes, we analyzed the incidence of hypoglycemia and severe hypoglycemia.
- The risk of hypoglycemia or severe hypoglycemia between treatment with DPP4i/INS and PBO/INS was similar (I2 = 48% for the incidence of hypoglycemia, I2 = 41% for the incidence of severe hypoglycemia, fixed effects model was used). In the AGI/INS treatment group, the risk of hypoglycemia significantly increased compared with the PBO/INS treatment group (RR 1.39, 95% CI: 1.07, 1.81, P = 0.01).
- There was no significant difference in the risk of hypoglycemia or severe hypoglycemia in the other treatment groups compared with the PBO/INS group (Table 6). The placebo-corrected risk of hypoglycemia or severe hypoglycemia between DPP-4i/INS and MET/INS, TZD/INS, GLP-1RA/INS and SGLT-2i/INS treatments showed no significant difference (P > 0.05).

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Treatment with DPP-4 inhibitors combined with insulin improved glycemic control without an increased risk of hypoglycemia or weight gain compared with insulin treatment alone.

## **Systematische Reviews zu GLP-1 Inhibitoren**

---

### **Huthmacher JA et al., 2020 [64].**

Efficacy and Safety of Short- and Long-Acting Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists on a Background of Basal Insulin in Type 2 Diabetes: A Meta-analysis

#### **Fragestellung**

To compare the efficacy and safety of short- and long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RAs), both used in combination with basal insulin, in patients with type 2 diabetes

#### **Methodik**

##### Population:

- T2DM

##### Intervention:

- a combination of GLP-1 RA and basal insulin therapy

### Komparator:

- basal insulin ± placebo

### Endpunkte:

- Reductions in HbA1c, fasting plasma glucose, body weight
- adverse events, prevalence of hypoglycemia, and proportion of patients prematurely discontinuing drug treatment

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed
- published before 31 December 2018

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad score and the Risk of Bias tool

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14

### Charakteristika der Population:

**Table 1—Overview of the individual design of studies used for the present meta-analysis comparing the efficacy and safety of short- and long-acting GLP-1 RAs in combination with basal insulin**

| Study  | Publication year | Trial duration (weeks) | GLP-1 RA                | Basal insulin              | Use of placebo | Combination of GLP-1 RA and basal insulin | Study design | Titration of basal insulin during trial | Target dose of GLP-1 RA      |
|--|------------------|------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------|---|--------------|---|------------------------------|
| <b>Short-acting GLP-1 RAs added to basal insulin</b> |                  |                        |                         |                            |                |   |              |   |                              |
| Buse et al. (13)                                     | 2011             | 30                     | Exenatide (twice a day) | Insulin glargine           | Yes            | Free                                      | Double blind | Yes                                     | 20 µg/day                    |
| Seino et al. (14)                                    | 2012             | 24                     | Lixisenatide            | Basal insulin <sup>a</sup> | Yes            | Free                                      | Double blind | No                                      | 20 µg/day                    |
| Riddle et al. (15)                                   | 2013             | 24                     | Lixisenatide            | Basal insulin <sup>a</sup> | Yes            | Free                                      | Double blind | No                                      | 20 µg/day                    |
| Riddle et al. (16)                                   | 2013             | 24                     | Lixisenatide            | Insulin glargine           | Yes            | Free                                      | Double blind | Yes                                     | 20 µg/day                    |
| Yang et al. (17)                                     | 2018             | 24                     | Lixisenatide            | Basal insulin <sup>a</sup> | Yes            | Free                                      | Double blind | No                                      | 20 µg/day                    |
| Aroda et al. (18)                                    | 2016             | 30                     | Lixisenatide            | Insulin glargine           | No             | Fixed (iGlarLixi)                         | Open label   | Yes                                     | 5–20 µg/day <sup>b</sup>     |
| Rosenstock et al. (19)                               | 2016             | 30                     | Lixisenatide            | Insulin glargine           | No             | Fixed (iGlarLixi)                         | Open label   | Yes                                     | 5–20 µg/day <sup>b</sup>     |
| Rosenstock et al. (20)                               | 2016             | 24                     | Lixisenatide            | Insulin glargine           | No             | Fixed (iGlarLixi)                         | Open label   | Yes                                     | 5–20 µg/day <sup>b</sup>     |
| <b>Long-acting GLP-1 RAs added to basal insulin</b>  |                  |                        |                         |                            |                |   |              |   |                              |
| Ahmann et al. (21)                                   | 2015             | 26                     | Liraglutide             | Basal insulin <sup>a</sup> | Yes            | Free                                      | Double blind | No                                      | 1.8 mg/day                   |
| Guja et al. (22)                                     | 2018             | 28                     | Exenatide (once a week) | Insulin glargine           | Yes            | Free                                      | Double blind | Yes                                     | 2.0 mg/week                  |
| Pozzilli et al. (23)                                 | 2017             | 28                     | Dulaglutide             | Insulin glargine           | Yes            | Free                                      | Double blind | Yes                                     | 1.5 mg/week                  |
| Rodbard et al. (24)                                  | 2018             | 30                     | Semaglutide             | Basal insulin <sup>a</sup> | Yes            | Free                                      | Double blind | No                                      | 1.0 mg/week                  |
| Buse et al. (25)                                     | 2014             | 26                     | Liraglutide             | Insulin degludec           | No             | Fixed (iDegLira)                          | Double blind | Yes                                     | 0.6–1.8 mg/day <sup>b</sup>  |
| Gough et al. (26)                                    | 2014             | 26                     | Liraglutide             | Insulin degludec           | No             | Fixed (iDegLira)                          | Open label   | Yes                                     | 0.36–1.8 mg/day <sup>b</sup> |

<sup>a</sup>Different compounds of basal insulin were used; a detailed presentation is given in Supplementary Tables 6 and 8. <sup>b</sup>As per result of the titration process.

### Qualität der Studien:

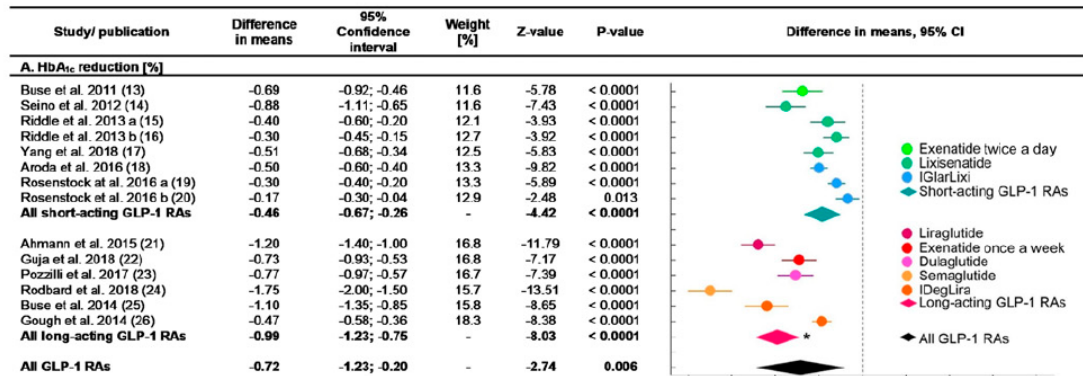
- The quality of the studies (...) was found to be sufficient for the inclusion of all retrieved publications.

### Studienergebnisse:

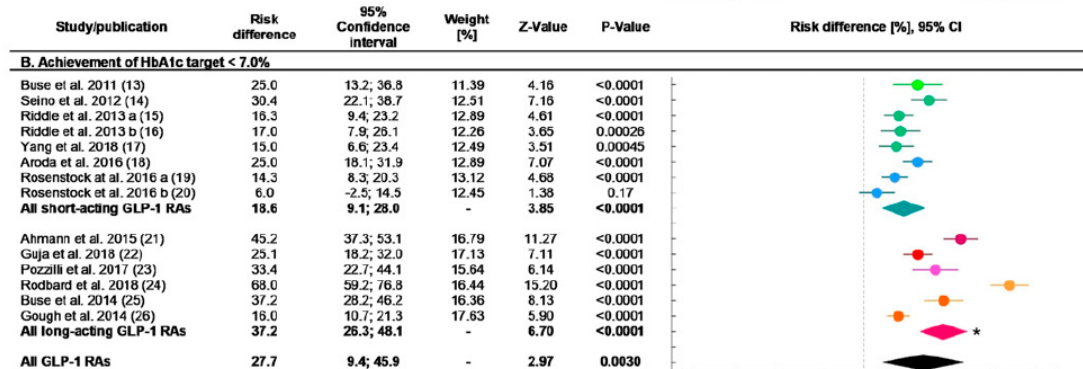
- *Primary End Point*
- All studies analyzed indicated a significant reduction in HbA1c with GLP-1 Ras plus basal insulin versus basal insulin ± placebo (Fig. 1A). This resulted in overall significant differences when looking not only at all GLP-1 RAs ( $\Delta$  20.7% [95% CI 21.2; 20.2], 28 mmol/mol [213; 22],  $P = 0.006$ ) but also for the subgroups of short-acting ( $\Delta$  20.5% [20.7; 20.3], 25 mmol/mol [27; 23],  $P = 0.0001$ ) and long-acting ( $\Delta$  21.0% [21.2; 20.8], 211 mmol/mol [213; 28],  $P = 0.0001$ ) GLP-1 RAs (Fig. 1A).
- *Secondary End Points*
- HbA1c Target Achievement

- The difference in proportions of patients achieving an HbA1c  $\leq 7.0\%$  (53 mmol/mol) (Fig. 1B) or  $\leq 6.5\%$  (48 mmol/mol) (Supplementary Fig. 3) was significantly greater for long-acting GLP-1 RAs.
- Fasting Plasma Glucose
  - Nearly all studies using long-acting GLP-1 RAs reported a significant reduction in fasting plasma glucose compared with administration of basal insulin  $\pm$  placebo, while for most short-acting GLP-1 RAs, no significant reduction was observed (Fig. 1C). This resulted in overall insignificant differences when looking at all GLP-1 RAs ( $\Delta$  20.5 mmol/L [95% CI 21.2; 0.2],  $P = 0.18$ ) and short-acting GLP-1 RAs ( $\Delta$  20.1 mmol/L [20.4; 0.2],  $P = 0.35$ ) but in a highly significant difference for the long-acting GLP-1 RAs ( $\Delta$  20.9 mmol/L [21.2; 20.5],  $P = 0.0001$ ) (Fig. 1C).
- Body Weight
  - Body weight was almost uniformly reduced in most studies except for one using lixisenatide (Fig. 1C). The effect for all GLP-1 RAs was significant ( $\Delta$  22.0 kg [95% CI 23.4; 20.6],  $P = 0.005$ ), as was the effect in both subgroups representing short-acting ( $\Delta$  21.3 kg [21.7; 20.8],  $P = 0.0001$ ) and long-acting ( $\Delta$  22.7 kg [23.3; 22.1],  $P = 0.0001$ ) GLP-1 RAs. Semaglutide had the largest effect on body weight, again explaining some of the observed heterogeneity.
  - Figure 1— Forest plot of reductions in HbA1c (A), the proportion of patients achieving an HbA1c target  $\leq 7.0\%$  (B), and reductions in fasting plasma glucose (C) and body weight (D) in patients with type 2 diabetes treated with short- or long-acting GLP-1 RAs in combination with basal insulin. Forest plots show the difference in means (A, C, and D) and the risk difference (B) between the intervention arm (GLP-1 RA + basal insulin) and comparator arm (placebo + basal insulin or basal insulin alone). Color codes for the various GLP-1 RAs are shown in panel A. Filled circles indicate the results for individual studies, while rhombuses indicate results of the meta-analysis. Measures of heterogeneity are also shown in all panels ( $I^2$ ,  $t_2$ , and related  $P$  values) for all GLP-1 RAs.

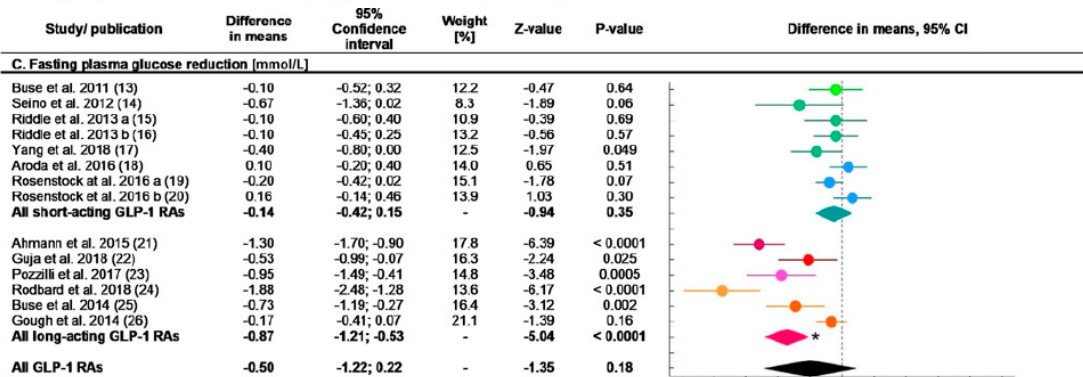




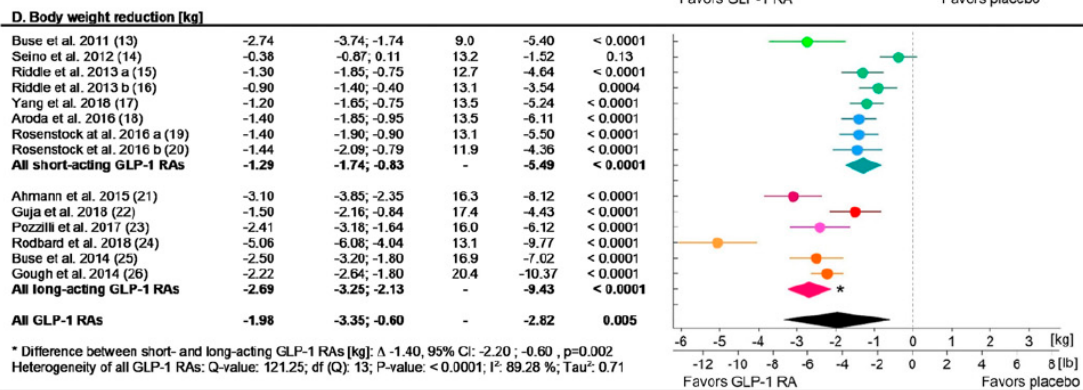
\* Difference between short- and long-acting GLP-1 RAs [%]:  $\Delta$  -0.53, 95% CI: -0.88 ; -0.18,  $p=0.007$   
 Heterogeneity of all GLP-1 RAs: Q-value: 231.98; df (Q): 13; P-value: < 0.0001; I<sup>2</sup>: 94.40 %; Tau<sup>2</sup>: 0.11



\* Difference between short- and long-acting GLP-1 RAs:  $\Delta$  -18.6, 95% CI: -34.7 ; -2.62,  $p=0.03$   
 Heterogeneity of all GLP-1 RAs: Q-value: 185.45; df (Q): 13; P-value: < 0.0001; I<sup>2</sup>: 92.99 %; Tau<sup>2</sup>: 0.02



\* Difference between short- and long-acting GLP-1 RAs [mmol/L]:  $\Delta$  -0.73, 95% CI: -1.22 ; -0.25,  $p=0.007$   
 Heterogeneity of all GLP-1 RAs: Q-value: 82.67; df (Q): 13; P-value: < 0.0001; I<sup>2</sup>: 84.28 %; Tau<sup>2</sup>: 0.19



\* Difference between short- and long-acting GLP-1 RAs [kg]:  $\Delta$  -1.40, 95% CI: -2.20 ; -0.60,  $p=0.002$   
 Heterogeneity of all GLP-1 RAs: Q-value: 121.25; df (Q): 13; P-value: < 0.0001; I<sup>2</sup>: 89.28 %; Tau<sup>2</sup>: 0.71

- Adverse Events
- Nausea, vomiting, and diarrhea were reported in a small proportion of those treated with insulin ± placebo but occurred with greater prevalence in those treated by GLP-1

RAs with basal insulin (Table 2). Among patients treated with GLP-1 RAs and basal insulin, the proportion with nausea was approximately twofold higher in the case of short-acting GLP-1 RAs ( $P = 0.0001$ ). Vomiting was observed more frequently (57%) with short-acting GLP-1 RAs ( $P = 0.0001$ ) as well. There were no major differences regarding diarrhea (Table 2).

**Table 2—Overview of adverse events and withdrawals from studies used for the present meta-analysis comparing the efficacy and safety of short- and long-acting GLP-1 RAs in combination with basal insulin**

| Study, publication year                              | Patients, n |         | Nausea, n (%) |          | Vomiting, n (%) |          | Diarrhea, n (%) |          | Withdrawals because of adverse events, n (%) |          | Withdrawals because of any reason, n (%) |            |
|--|-------------|---------|---------------|----------|-----------------|----------|-----------------|----------|--|----------|--|------------|
|  | GLP-1 RA    | Placebo | GLP-1 RA      | Placebo  | GLP-1 RA        | Placebo  | GLP-1 RA        | Placebo  | GLP-1 RA                                     | Placebo  | GLP-1 RA                                 | Placebo    |
| <b>Short-acting GLP-1 RAs added to basal insulin</b> |             |         |               |          |                 |          |                 |          |  |          |  |            |
| Buse et al. (13), 2011                               | 137         | 122     | 56 (40.9)     | 10 (8.2) | 25 (18.2)       | 5 (4.1)  | 25 (18.2)       | 10 (8.2) | 13 (9.5)                                     | 1 (0.8)  | 26 (19.0)                                | 22 (18.0)  |
| Seino et al. (14), 2012                              | 154         | 157     | 61 (39.6)     | 7 (4.5)  | 28 (18.2)       | 3 (1.9)  | 10 (6.5)        | 4 (2.5)  | 14 (9.1)                                     | 5 (3.2)  | 21 (13.6)                                | 13 (8.3)   |
| Riddle et al. (15), 2013                             | 328         | 167     | 86 (26.2)     | 14 (8.4) | 27 (8.2)        | 1 (0.6)  | 24 (7.3)        | 9 (5.4)  | 26 (7.9)                                     | 4 (2.4)  | 53 (16.2)                                | 20 (12.0)  |
| Riddle et al. (16), 2013                             | 223         | 223     | 61 (27.4)     | 11 (4.9) | 21 (9.4)        | 3 (1.3)  | 15 (6.7)        | 7 (3.1)  | 19 (8.5)                                     | 9 (4.0)  | 29 (13.0)                                | 12 (5.4)   |
| Yang et al. (17), 2018                               | 223         | 223     | 51 (22.9)     | 12 (5.4) | 25 (11.2)       | 2 (0.9)  | NA              | NA       | 8 (3.6)                                      | 4 (1.8)  | 32 (14.3)                                | 18 (8.1)   |
| Aroda et al. (18), 2016                              | 366         | 365     | 38 (10.4)     | 2 (0.5)  | 13 (3.6)        | 2 (0.5)  | 16 (4.4)        | 10 (2.7) | 12 (3.3)                                     | 3 (0.8)  | 29 (7.9)                                 | 10 (2.7)   |
| Rosenstock et al. (19), 2016                         | 468         | 466     | 45 (9.6)      | 17 (3.6) | 15 (3.2)        | 7 (1.5)  | 42 (9.0)        | 20 (4.3) | 12 (2.6)                                     | 9 (1.9)  | 29 (6.2)                                 | 27 (5.8)   |
| Rosenstock et al. (20), 2016                         | 161         | 162     | 12 (7.5)      | 0 (0.0)  | 4 (2.5)         | 1 (0.6)  | 5 (3.1)         | 6 (3.7)  | 6 (3.7)                                      | 0 (0.0)  | 11 (6.8)                                 | 3 (1.9)    |
| All short-acting GLP-1 RA                            | 2,060       | 1,885   | 410 (19.9)    | 73 (3.9) | 158 (7.7)       | 24 (1.3) | 137 (7.5)       | 66 (4.0) | 110 (5.3)                                    | 35 (1.9) | 230 (11.2)                               | 125 (6.6)  |
| <b>Long-acting GLP-1 RAs added to basal insulin</b>  |             |         |               |          |                 |          |                 |          |  |          |  |            |
| Ahmann et al. (21), 2015                             | 225         | 225     | 50 (22.2)     | 7 (3.1)  | 20 (8.9)        | 2 (0.9)  | 24 (10.7)       | 11 (4.9) | 12 (5.3)                                     | 3 (1.3)  | 35 (15.6)                                | 51 (22.7)  |
| Guja et al. (22), 2018                               | 231         | 230     | 12 (5.2)      | 9 (3.9)  | 1 (0.4)         | 3 (1.3)  | 11 (4.8)        | 8 (3.5)  | 7 (3.0)                                      | 5 (2.2)  | 19 (8.2)                                 | 23 (10.0)  |
| Pozzilli et al. (23), 2017                           | 150         | 150     | 18 (12.0)     | 2 (1.3)  | 9 (6.0)         | 0 (0.0)  | 17 (11.3)       | 6 (4.0)  | 6 (4.0)                                      | 2 (1.3)  | 12 (8.0)                                 | 16 (10.7)  |
| Rodbard et al. (24), 2018                            | 131         | 133     | 22 (16.8)     | 6 (4.5)  | 15 (11.5)       | 4 (3.0)  | 9 (6.9)         | 2 (1.5)  | 10 (7.6)                                     | 1 (0.8)  | 16 (12.2)                                | 13 (9.8)   |
| Buse et al. (25), 2014                               | 199         | 199     | 13 (6.5)      | 7 (3.5)  | NA              | NA       | 13 (6.5)        | 7 (3.5)  | 1 (0.5)                                      | 3 (1.5)  | 32 (16.1)                                | 35 (17.6)  |
| Gough et al. (26), 2014                              | 833         | 413     | 73 (8.8)      | 15 (3.6) | 32 (3.8)        | 6 (1.5)  | 66 (7.9)        | 19 (4.6) | 10 (1.2)                                     | 8 (1.9)  | 90 (10.8)                                | 47 (11.4)  |
| All long-acting GLP-1 RAs                            | 1,769       | 1,350   | 170 (9.6)*    | 46 (3.4) | 77 (4.9)†       | 15 (1.3) | 130 (7.3)¶      | 53 (3.9) | 46 (2.6)**                                   | 22 (1.6) | 204 (11.5)††                             | 185 (13.7) |

NA, not available. \*Odds ratio 0.43 (95% CI 0.18; 0.52),  $P < 0.0001$ . †Odds ratio 0.55 (95% CI 0.41; 0.72),  $P < 0.0001$ . ‡ $P = 0.41$ . \*\*Odds ratio 0.43 (95% CI 0.34; 0.67),  $P < 0.0001$ . ††Odds ratio 1.04 (95% CI 0.85; 1.26),  $P = 0.72$ ; however, with placebo, the odds ratio was 2.24 (1.76; 2.83),  $P < 0.0001$ , and the 95% CIs for verum and placebo studies did not overlap, indicating a significant difference ( $P < 0.05$ ) between short- and long-acting GLP-1 RAs relative to placebo.

- Hypoglycemia
  - The proportion of patients reporting symptomatic hypoglycemia was higher in patients treated with GLP-1 RAs and basal insulin than in those treated with basal insulin 6 placebo (P = 0.020) (Supplementary Table 10). Patients treated in studies using short-acting GLP-1 RAs and basal insulin had slightly higher proportions reporting symptomatic hypoglycemic episodes compared with those using longacting GLP-1 RAs (27.3 vs. 24.4%, P = 0.048) (Supplementary Table 10). Proportions of patients reporting severe episodes of hypoglycemia were low and not significantly different between studies using short- and long-acting GLP-1 Ras (Supplementary Table 10).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, the results of our metaanalysis indicate that long-acting GLP-1 RAs should preferentially be combined with basal insulin, since this combination results in not only better overall glycemic control (HbA1c) but also improved fasting plasma glucose concentrations and lower body weight. This combination also has advantages regarding gastrointestinal adverse events.

---

### **Avgerinos I et al., 2019 [2].**

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and microvascular outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and metaanalysis.

#### **Fragestellung**

We conducted a systematic review and meta-analysis of RCTs to clarify the effect of GLP-1 RAs on renal and diabetic retinopathy-related outcomes in adults with T2DM.

#### **Methodik**

##### Population:

- in adults with T2DM

##### Intervention:

- GLP-1 RA

##### Komparator:

- placebo or another antidiabetic agent

##### Endpunkte:

- primary outcomes: change from baseline in urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR, mg/g) and incidence of diabetic retinopathy.
- Secondary outcomes: change from baseline in estimated glomerular filtration rate (eGFR, mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) and in glycated haemoglobin (HbA1c, %), and incidence of macular oedema, retinal detachment, retinal haemorrhage, or vitreous haemorrhage

##### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase and the Cochrane Library up to June 11, 2018,
- RCTs with treatment duration of at least 12 weeks

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias



## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 60 RCTs (60 077 participants)

### Charakteristika der Population:

- Twenty-six trials assessed liraglutide, while exenatide, lixisenatide, dulaglutide and semaglutide were assessed in 9, 7, 10 and 8 trials, respectively.
- Study duration ranged from 12 weeks to 3.8 years, and was  $\geq 52$  weeks in 26 trials, while HbA1c levels at baseline ranged from 7.1% to 10.3%.

### Qualität der Studien:

- Overall risk of bias was high in most studies assessing change from baseline in UACR or incidence of diabetic retinopathy, mainly because of the high discontinuation rate, missing data, or the need for imputation of mean and standard deviation values

### Studienergebnisse:

| Outcome   | Comparison                      | Studies included, n | Number of participants analysed, n |            | Effect estimate WMD/OR <sup>a</sup> (95% CI) | I <sup>2</sup> , % |
|---|---------------------------------|---------------------|------------------------------------|------------|--|--------------------|
|   |                                 |                     | GLP-1 RA                           | Comparator |  |                    |
| Mean change in UACR from baseline (mg/g)                        | GLP-1 RAs vs. placebo           | 19                  | 11 923                             | 9643       | -2.55 (-4.37, -0.73)                         | 45                 |
|   | GLP-1 RAs vs. active comparator | 17                  | 4454                               | 2850       | -5.52 (-10.89, -0.16)                        | 41                 |
| Mean change in eGFR from baseline (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) | GLP-1 RAs vs. placebo           | 14                  | 9329                               | 7861       | -0.97 (-1.84, -0.11)                         | 69                 |
|   | GLP-1 RAs vs. active comparator | 10                  | 3790                               | 1897       | 0.03 (-0.70, 0.76)                           | 25                 |
| Diabetic retinopathy  | GLP-1 RAs vs. placebo           | 15                  | 16 525                             | 15 099     | 1.01 (0.89, 1.16)                            | 0                  |
|   | GLP-1 RAs vs. active comparator | 18                  | 6960                               | 4233       | 0.95 (0.67, 1.35)                            | 0                  |
| Macular oedema  | GLP-1 RAs vs. placebo           | 9                   | 8339                               | 7252       | 0.84 (0.44, 1.57)                            | 0                  |
|   | GLP-1 RAs vs. active comparator | 6                   | 1940                               | 1817       | 1.14 (0.34, 3.84)                            | 0                  |
| Retinal detachment  | GLP-1 RAs vs. placebo           | 8                   | 10 588                             | 10 143     | 1.20 (0.52, 2.80)                            | 0                  |
|   | GLP-1 RAs vs. active comparator | 8                   | 3528                               | 2190       | 0.67 (0.26, 1.74)                            | 0                  |
| Retinal haemorrhage   | GLP-1 RAs vs. placebo           | 8                   | 8170                               | 7126       | 0.93 (0.42, 2.08)                            | 0                  |
|   | GLP-1 RAs vs. active comparator | 10                  | 3682                               | 2185       | 0.79 (0.34, 1.88)                            | 0                  |
| Vitreous haemorrhage  | GLP-1 RAs vs. placebo           | 6                   | 10 748                             | 9964       | 1.93 (1.09, 3.42)                            | 0                  |
| Mean change in HbA1c from baseline (%)                          | GLP-1 RAs vs. placebo           | 28                  | 14 489                             | 12 336     | -0.88 (-1.01, -0.74)                         | 93                 |
|   | GLP-1 RAs vs. active comparator | 30                  | 9426                               | 6024       | -0.37 (-0.51, -0.24)                         | 94                 |

Abbreviations: CI, confidence interval; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLP-1 RAs, glucagon-like peptide-1 receptor agonists; HbA1c, glycated haemoglobin; NE, not estimable; OR, odds ratio; UACR, urinary albumin-to-creatinine ratio; WMD, weighted mean difference.

<sup>a</sup> For change in UACR, eGFR and HbA1c, the effect estimate is weighted mean difference, while for diabetic retinopathy, macular oedema, retinal detachment, retinal haemorrhage and vitreous haemorrhage, the effect estimate is odds ratio, along with 95% confidence interval.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis provides some reassurance that GLP-1 RAs are safe in terms of their effect on diabetic retinopathy and albuminuria or change in eGFR. Caution may be warranted for incidence of vitreous haemorrhage.

---

### Maiorino MI et al., 2019 [79].

The good companions: insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in type 2 diabetes. systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

### Fragestellung

We provided an updated systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) assessing the metabolic effects of combination therapy of insulin and GLP-1RA (combo) in comparison with other injectable therapy

## Methodik

### Population:

- type 2 diabetic patients

### Intervention/Komparator:

- compared both free or fixed combo of short- and long-acting GLP-1RAs and insulin with other injectable treatment strategy, had at least duration of 8 weeks,

### Endpunkte:

- HbA1c and weight change, safety (hypoglycemia)

### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (via Pubmed), Cochrane Central Register of Controlled Trials, Google Scholar, and ClinicalTrials.gov to March 21, 2019.

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

## Ergebnisse

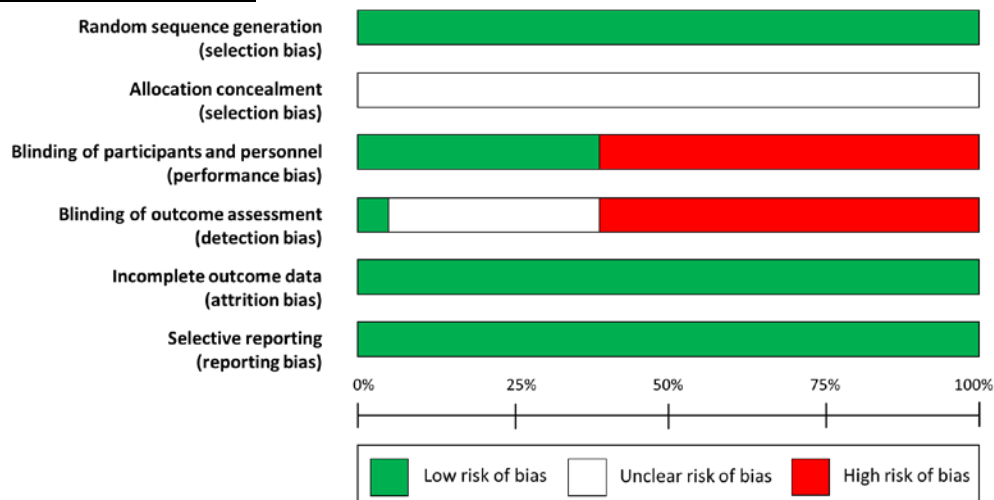
### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 36 RCTs (n=14636)

### Charakteristika der Population:

- Most RCTs were multinational and received industry funding [19–27,29–45,47–52]; six studies [21,22,36,46,53,54] focused on Asian population.
- All trials were of parallel-group design, 14 were double-blind [19,22–25,29–31,36–37,39–42] and the remaining utilised an open-label design. The trials had a duration ranging from 8 to 52 weeks.
- The participants in all trials were adults (>18 years old) with type 2 diabetes; only one study [51] included patients with moderate-severe kidney disease. Mean patients' age ranged from 42 to 66 years, and mean baseline HbA1c levels ranged from 6.9% to 9.0%, with a median of 8.3% (IQR 7.8–8.5%) in the intervention groups and 8.2% (IQR 7.7–8.5%) in the comparator groups.

### Qualität der Studien:



| Outcome-measure      | N-of-studies | Limitations            | Risk-of-bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision      | Publication-bias | Quality-of-evidence |
|----------------------|--------------|------------------------|--------------|---------------|--------------|------------------|------------------|---------------------|
| HbA1c-change         | 36           | no-serious-limitations | no-serious   | very-serious  | no-serious   | no-serious       | undetected       | moderate            |
| HbA1c<7%             | 31           | no-serious-limitations | no-serious   | very-serious  | no-serious   | some-imprecision | suspected        | low                 |
| Risk-of-hypoglycemia | 30           | no-serious-limitations | no-serious   | very-serious  | no-serious   | some-imprecision | suspected        | low                 |
| Weight-change        | 35           | no-serious-limitations | no-serious   | very-serious  | no-serious   | no-serious       | suspected        | low                 |

## Studienergebnisse:

**Table 2 – Pre-planned subgroup analysis**

| Parameter                                  | Comparisons | Patients | Controls | Estimate (95% CI)    | p-value | I <sup>2</sup> | p-value of Q test |
|--|-------------|----------|----------|----------------------|---------|----------------|-------------------|
| <b>HbA1c (%)</b>                           |             |          |          | <b>WMD</b>           |         |                |                   |
| Combination therapy of insulin and GLP-1RA |             |          |          |                      |         |                |                   |
| Vs placebo/intensification/GLP-1RA         | 27          | 5196     | 4965     | -0.71 (-0.82, -0.59) | <0.001  | 91.4           | <0.001            |
| Vs Basal-plus/Basal-bolus                  | 15          | 2328     | 2147     | -0.08 (-0.15, -0.01) | 0.038   | 58.7           | 0.002             |
| Combo with short-acting GLP-1RA            | 16          | 2786     | 3147     | -0.29 (-0.44, -0.14) | <0.001  | 93.7           | <0.001            |
| Combo with long-acting GLP-1RA             | 26          | 4738     | 3965     | -0.63 (-0.78, -0.47) | <0.001  | 93.3           | <0.001            |
| All trials                                 | 42          | 7524     | 7112     | -0.49 (-0.61, -0.38) | <0.001  | 94.2           | <0.001            |
| <b>HbA1c &lt; 7%</b>                       |             |          |          | <b>RR</b>            |         |                |                   |
| Combination therapy of insulin and GLP-1RA |             |          |          |                      |         |                |                   |
| Vs placebo/intensification/GLP-1RA         | 27          | 5196     | 4965     | 2.23 (1.88, 2.65)    | <0.001  | 93.5           | <0.001            |
| Vs Basal-plus/Basal-bolus                  | 10          | 2205     | 2022     | 1.07 (0.99, 1.15)    | 0.077   | 15.3           | 0.302             |
| Combo with short-acting GLP-1RA            | 12          | 2676     | 3034     | 1.57 (1.28, 1.93)    | <0.001  | 92.4           | <0.001            |
| Combo with long-acting GLP-1RA             | 25          | 4725     | 3953     | 1.91 (1.61, 2.27)    | <0.001  | 92.1           | <0.001            |
| All trials                                 | 37          | 7401     | 6987     | 1.77 (1.56, 2.01)    | <0.001  | 92.1           | <0.001            |
| <b>Hypoglycemia</b>                        |             |          |          | <b>RR</b>            |         |                |                   |
| Combination therapy of insulin and GLP-1RA |             |          |          |                      |         |                |                   |
| Vs placebo/intensification/GLP-1RA         | 25          | 5111     | 4889     | 1.26 (1.06, 1.49)    | 0.008   | 82.2           | <0.001            |
| Vs Basal-plus/Basal-bolus                  | 10          | 1628     | 1735     | 0.64 (0.52, 0.79)    | <0.001  | 82.0           | <0.001            |
| Combo with short-acting GLP-1RA            | 15          | 2775     | 3132     | 1.02 (0.81, 1.28)    | 0.866   | 84.8           | <0.001            |
| Combo with long-acting GLP-1RA             | 20          | 3964     | 3492     | 1.04 (0.85, 1.27)    | 0.733   | 87.6           | <0.001            |
| All trials                                 | 35          | 6739     | 6624     | 1.03 (0.88, 1.19)    | 0.728   | 86.4           | <0.001            |
| <b>Weight (Kg)</b>                         |             |          |          | <b>WMD</b>           |         |                |                   |
| Combination therapy of insulin and GLP-1RA |             |          |          |                      |         |                |                   |
| Vs placebo/intensification/GLP-1RA         | 26          | 5022     | 4793     | -1.8 (-2.6, -1.1)    | <0.001  | 97.1           | <0.001            |
| Vs Basal-plus/Basal-bolus                  | 15          | 2328     | 2147     | -3.6 (-4.5, -2.7)    | <0.001  | 92.5           | <0.001            |
| Combo with short-acting GLP-1RA            | 16          | 2786     | 3147     | -2.2 (-3.1, -1.4)    | <0.001  | 96.0           | <0.001            |
| Combo with long-acting GLP-1RA             | 25          | 4564     | 3793     | -2.7 (-3.6, -1.7)    | <0.001  | 97.2           | <0.001            |
| All trials                                 | 41          | 7350     | 6940     | -2.5 (-3.1, -1.8)    | <0.001  | 96.8           | <0.001            |

RR, relative risk; WMD, weighted mean difference.

## Anmerkung/Fazit der Autoren

Combination therapy of GLP-1RA and insulin could represent a valuable treatment strategy to improve metabolic control in the management of type 2 diabetes. This combination presents a higher efficacy associated with a slight increase of hypoglycemia and weight loss when compared with other injectable therapy (insulin up-titration or GLP-1RA alone), and similar efficacy when compared with insulin regimens (basal-plus or basal-bolus), with low risk of hypoglycemic events and more weight loss.

## Andreadis P et al., 2018 [1].

Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis

## **Fragestellung**

We conducted a systematic review and meta-analysis of RCTs comparing semaglutide with placebo or other antidiabetic agents in patients with T2DM to summarize all available evidence concerning the efficacy and safety of semaglutide.

## **Methodik**

### Population:

- Adult patients with T2DM

### Intervention:

- Subcutaneous semaglutide

### Komparator:

- placebo or with another antidiabetic agent

### Endpunkte:

- Our primary outcome was change from baseline in HbA1c.
- Secondary efficacy outcomes included change in body weight, systolic and diastolic blood pressure and heart rate
- Safety: nausea, vomiting, diarrhoea, any hypoglycaemia and severe hypoglycaemia acute pancreatitis and diabetic retinopathy because of the association of semaglutide

### Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) and the Cochrane Library. in January 2018
- RCTs with treatment duration of at least 12 weeks

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 12 studies, with 9501 patients

### Charakteristika der Population:

- Subcutaneous semaglutide was compared with placebo or with another antidiabetic agent in 6 studies and 7 studies, respectively, while 1 trial compared both subcutaneous and oral semaglutide with placebo.
- The antidiabetic agents used in control arms included sitagliptin, insulin glargine, liraglutide, exenatide extended-release (ER) or dulaglutide while, in 1 study, control treatment was chosen by trial clinicians from among dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, metformin, sulphonylureas, glinides,  $\alpha$ -glucosidase inhibitors and thiazolidinediones.
- Two studies enrolled treatment-naïve patients, whereas the remaining trials recruited patients receiving single or dual antidiabetic therapy.
- Duration of intervention in most trials ranged from 12 to 56 weeks, with the exception of the SUSTAIN-6 trial, a dedicated cardiovascular outcomes study, that had a duration of 104 weeks.
- Participants' mean age and mean baseline HbA1c ranged from 52.7 to 64.7 years and from 7.3% to 8.7%, respectively.

### Qualität der Studien:

- Risk of bias within studies was deemed low for 8 studies and high for 2 studies, mainly because of missing outcome data. Furthermore, there were some concerns about 1 study because of lack of information concerning the randomization process,8 and we did not assess risk of bias for 1 study because it did not provide data for our primary outcome.

| Study ID     | Randomization process | Deviations from intended interventions | Missing outcome data | Measurement of the outcome | Selection of the reported result | Overall Bias  |
|--------------|-----------------------|--|----------------------|----------------------------|----------------------------------|---------------|
| Ahmann 2016  | Low                   | Low                                    | Low                  | Low                        | Low                              | Low           |
| Ahren 2017   | Low                   | Low                                    | Low                  | Low                        | Low                              | Low           |
| Aroda 2017   | Low                   | Low                                    | Low                  | Low                        | Low                              | Low           |
| Davies 2017  | Low                   | High                                   | High                 | Low                        | Low                              | High          |
| Kaku 2018    | Low                   | Low                                    | Low                  | Low                        | Low                              | Low           |
| Marso 2017   | Low                   | Low                                    | Low                  | Low                        | Low                              | Low           |
| Nauck 2016   | Low                   | Low                                    | High                 | Low                        | Low                              | High          |
| Pratley 2018 | Low                   | Low                                    | Low                  | Low                        | Low                              | Low           |
| Rodbard 2016 | Some concerns         | Low                                    | Low                  | Low                        | Low                              | Some concerns |
| Seino 2017   | Low                   | Low                                    | Low                  | Low                        | Low                              | Low           |
| Sorli 2017   | Low                   | Low                                    | Low                  | Low                        | Low                              | Low           |

### Studienergebnisse:

#### *Heart rate*

- In comparisons against other antidiabetic agents (WMD, 1.53, 95% CI, 0.89-2.17; I<sup>2</sup> = 58% and WMD, 2.03, 95% CI, 1.47-2.60; I<sup>2</sup> = 65% for semaglutide 0.5 and 1 mg, respectively).

#### *Hypoglycaemia*

- Results were similar for semaglutide 1 mg when compared to antidiabetic agents (OR, 0.72, 95% CI, 0.51-1.03; I<sup>2</sup> = 37%).
- Results for semaglutide 0.5 mg, showing a decrease in the incidence of any hypoglycaemia compared to any other agent (OR, 0.52, 95% CI, 0.31-0.87; I<sup>2</sup> = 47%)

#### *Adverse events*

- Nausea; any other comparator; n=7 OR: 2.60 (95% KI: 2.18-3.10), I<sup>2</sup>: 84%
- Vomiting: any other comparator; n=6 OR 2.06 (1.61-2.63),, I<sup>2</sup>: 51%
- Diarrhea: any other comparator; n=7; OR 1.84 (1.52-2.23), I<sup>2</sup>: 74%

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, a once weekly subcutaneous dose of semaglutide is efficacious in lowering HbA1c, body weight and systolic blood pressure, compared to both placebo and other antidiabetic agents, including several other GLP-1 RAs. However, it is associated with an increased incidence of gastrointestinal adverse events and its relationship with diabetic retinopathy-related outcomes requires further examination through post-approval pharmacovigilance studies.

#### *Kommentare zum Review*

- Studien mit vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten in Meta-Analyse gepoolt
- Autoren erhielten Förderungen seitens pharmazeutischer Unternehmer

---

**Castellana M et al., 2018 [7].**

GLP-1 receptor agonist added to insulin versus basal-plus or basal-bolus insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis

**Fragestellung**

We conducted a systematic review and meta-analysis to compare the effects of GLP-1RA/insulin combinations versus BP/BB.

**Methodik**

Population:

- patients with type 2 diabetes

Intervention:

- short-acting GLP-1RA added to basal insulin (1)
- long-acting GLP-1RA added to basal insulin (2)
- long-acting GLP-1RA added to prandial insulin (3)
- fixed-ratio combinations of GLP-1RA and basal insulin (4)

Komparator:

- basal-plus (BP) or basal-bolus (BB) insulin

Endpunkte:

- Primary: HbA1c change
- Secondary: body weight change, total daily insulin dose, incidence of hypoglycaemic events discontinued patients due to lack of efficacy

Recherche/Suchzeitraum:

- on 15 July 2018 in PubMed, Scopus, CENTRAL, and ClinicalTrials.gov

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 trials with 5308 adult patients
  - 3 studies exenatide, 3 lixisenatide, 2 albiglutide, 2 dulaglutide, 2 liraglutide, and 1 IDegLira
  - 3 studies 3 armed

Charakteristika der Population:

- type 2 diabetes mellitus, with HbA1c of 6% to 11%
- Prescreening therapy: 96% of basal insulin, 27% on prandial insulin, 82% on metformin

Qualität der Studien:

- Random sequence generation and allocation concealment adequate in 8 trials; 4 not reported
- risk of performance and detection bias: high risk, all 13 trials were open label

- Discontinuation rate between 0-30%; significant between arms in 2 studies
- No selective reporting bias
- Industry sponsored: 9 trials

#### Studienergebnisse:

- Subgroups: Interventions 1-4
- Change in HbA1c (Baseline to last available follow-up): not significant I<sup>2</sup> = 52%
  - Subgroup long-acting GLP-1RA added to prandial insulin: -0.16%; 95% CI, -0.29 to -0.04; p=0.01
- body weight change: reduction with GLP-1RA -3.72 kg; CI, -4.49 to -2.95; p<0.001; I<sup>2</sup> =89%
  - consistent in all subgroups
  - high heterogeneity in all analysis (total and subgroup)
- total daily insulin dose: GLP-1RA added to insulin was associated with a reduction -30.3 IU/day; 95% CI, -41.2 to -19.3; p<0.001; I<sup>2</sup> = 94%
  - consistent in all subgroups
  - high heterogeneity in all analysis
- hypoglycaemic events: GLP-1RA added to insulin showed to be superior to BP/BB insulin (RR = 0.46; 95% CI, 0.38-0.55; p< 0.001; I<sup>2</sup> = 99%)
  - consistent in all subgroups
  - high heterogeneity in all analysis
- discontinuation due to lack of efficacy: no difference

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In patients with type 2 diabetes mellitus, a combination therapy with GLP-1RA and insulin proved to be as effective as BP/BB insulin on HbA1c, while leading to a significant weight loss, reduced risk of hypoglycaemia, and use of less insulin dose. Since the addition of GLP-1RA could exert the same glucose-lowering effects of up to 60 IU/day of insulin, a significant number of patients on BP/BB could be potentially shifted to GLP-1RA/insulin regimens.

#### *Kommentare zum Review*

- Es ist zu beachten, dass alle Studien open-label waren. Zudem bestand eine starke Heterogenität. Die Autoren führen dazu aus: This could be due to (1) characteristics of GLP-1RA in each subgroup (ie, exenatide versus lixisenatide), (2) trial design, and (3) patients characteristics other than the extracted ones. HbA1c at baseline was between 6% and 11%.

---

#### **Li X et al., 2018 [74].**

The safety and efficacy of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist semaglutide in patients with type 2 diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis.

#### **Fragestellung**

To investigate the safety and efficacy of once-weekly glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist semaglutide as monotherapy or add-on to other antihyperglycaemic agents (AHAs) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).



## Methodik

### Population:

- T2DM patients

### Intervention/Komparator:

- semaglutide with placebo or other antihyperglycaemic agents (AHAs)

### Endpunkte:

- reduction in HbA1c, reduction in SMPG, reduction in FPG, number of participants achieving HbA1c <7.0%, weight loss, AEs, SAEs and hypoglycaemic events (severe or BG-confirmed symptomatic)

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Cochrane library and ClinicalTrials.gov were searched from the inception to January 18, 2018

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 11 studies with 9519 patients
- Among 11 trials, 5 trials compared the efficacy and safety of semaglutide with placebo and 6 trials compared the efficacy and safety of semaglutide with other AHAs. In the included studies, the diabetes duration ranged from 3.62 to 14.3 years and the treatment duration ranged from 12 to 104 weeks.

### Qualität der Studien:

**Fig. 2** Risk of bias graph and summary for included studies

| Study                 | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|-----------------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Christoph Kapiza 2017 | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    | ?          |
| Kohel Kalu 2018       | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    | ?          |
| Melanie Davies 2017   | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    | ?          |
| SUSTAIN1-2017         | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    | ?          |
| SUSTAIN2-2017         | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    | ?          |
| SUSTAIN3-2018         | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    | ?          |
| SUSTAIN4-2017         | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    | ?          |
| SUSTAIN5-2016         | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    | ?          |
| SUSTAIN6-2016         | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    | ?          |
| SUSTAIN7-2018         | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    | ?          |
| Yuraka Saino 2017     | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    | ?          |

### Studienergebnisse:

- The results revealed that compared with placebo or other AHAs, semaglutide had further reduced
  - the level of haemoglobin A1c (HbA1c) [MD 1.03%, 95% CI (0.85%, 1.22%),  $p < 0.00001$ ],
  - weight [MD 3.61 kg, 95% CI (3.05 kg, 4.17 kg),  $p < 0.00001$ ]



- and significantly increased participants who achieved HbA1c < 7.0% [RR 2.26, 95% CI (1.89, 2.70), p < 0.00001] in T2DM patients.
- Semaglutide had a significant increase in
  - the incidence of adverse events (AEs) [RR 1.06, 95% CI (1.02, 1.11), p < 0.0001] and
  - an analogous incidence in serious adverse events (SAEs) [RR 0.94, 95% CI (0.86, 1.02), p = 0.11] and
  - hypoglycaemic events (severe or blood glucose (BG)-confirmed symptomatic) [RR 0.93, 95% CI (0.74, 1.16), p = 0.50] compared with the control group.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, semaglutide had a favourable efficacy and safety as monotherapy or add-on to other AHAs in the treatment of T2DM patients. It may be a superior choice for T2DM patients with obesity or T2DM patients who have a poor adherence to daily AHAs. Semaglutide is generally well tolerated and has obviously better efficacy than either placebo or other AHAs in treating T2DM.

---

### **Maiorino MI, et al. 2018 [78].**

Free and fixed-ratio combinations of basal insulin and GLP-1 receptor agonists versus basal insulin intensification in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

#### **Fragestellung**

What is the effect of GLP-1RA and insulin combination, as compared with insulin intensification, on glycaemic control in type 2 diabetes?

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients with T2DM

##### Intervention:

- free or fixed combo basal insulin and GLP-1

##### Komparator:

- up-titration of basal insulin

##### Endpunkte:

- decrease of HbA1c; secondary endpoints: proportion of patients at the HbA1c target <7% (53 mmol/ mol), the incidence of hypoglycaemic events, and change in body weight

##### Recherche/Suchzeitraum:

- 23.February 2018 in PubMed, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, the Cochrane Database of Systematic Reviews and ClinicalTrials.gov

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration Risk-of-Bias tool
- Jadad score

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCTs with 6176 patients

### Charakteristika der Population:

- Heterogene Hintergrundtherapie:
  - 6x Metformin, 2x Metformin x Glitazon, 2x Metformin ± SU/Glinide, 1x Metformin ± OAD
  - Insulin: 3x None, 8x Basal Insulin at different UI/daily

### Qualität der Studien:

- Cochrane risk of bias tool: three common biases blinding of participants (5x high), blinding of outcome assessment (2x high and 4x unclear), and allocation concealment (all unclear)
- median score of methodologic quality: 4.0; 6 studies had a score ≥4, indicating high quality

### Studienergebnisse:

| Parameter          | Comparisons (n) | Intervention/control (n) | Estimate (95% CI)    | P value | I <sup>2</sup> | P value Q Test |
|--------------------|-----------------|--------------------------|----------------------|---------|----------------|----------------|
| HbA1c change (%)   |                 |                          | WMD                  |         |                |                |
| All                | 11              | 3386/2790                | -0.53 (-0.66, -0.40) | <0.001  | 87.6           | <0.001         |
| Free combo         | 5               | 1070/893                 | -0.57 (-0.77, -0.38) | <0.001  | 80.7           | <0.001         |
| Fixed combo        | 6               | 2316/1897                | -0.50 (-0.67, -0.33) | <0.001  | 91.0           | <0.001         |
| HbA1c < 7%         |                 |                          | RR                   |         |                |                |
| All                | 11              | 3386/2790                | 1.69 (1.42, 2.00)    | <0.001  | 91.6           | <0.001         |
| Free combo         | 5               | 1070/893                 | 2.08 (1.53, 2.84)    | <0.001  | 80.7           | <0.001         |
| Fixed combo        | 6               | 2316/1897                | 1.48 (1.23, 1.77)    | <0.001  | 92.3           | <0.001         |
| Hypoglycaemia      |                 |                          | RR                   |         |                |                |
| All                | 11              | 3386/2790                | 0.97 (0.84, 1.12)    | 0.684   | 71.6           | <0.001         |
| Free combo         | 5               | 1070/893                 | 1.13 (0.95, 1.36)    | 0.166   | 35.3           | 0.186          |
| Fixed combo        | 6               | 2316/1897                | 0.87 (0.72, 1.04)    | 0.114   | 72.9           | 0.002          |
| Weight change (kg) |                 |                          | WMD                  |         |                |                |
| All                | 11              | 3386/2790                | -1.9 (-2.3, -1.4)    | <0.001  | 83.4           | <0.001         |
| Free combo         | 5               | 1070/893                 | -1.7 (-2.3, -1.1)    | <0.001  | 76.4           | 0.002          |
| Fixed combo        | 6               | 2316/1897                | -2.0 (-2.6, -1.4)    | <0.001  | 86.0           | <0.001         |

- Decrease of HbA1c:
  - significantly greater than insulin up-titration (-0.53%, 95% CI -0.66, -0.40%, P < 0.001)
  - high heterogeneity (I<sup>2</sup>=87.6%, p<0.001) and evidence of publication bias (Egger test, p=0.043)
  - free and fixed combos reduced HbA1c in a similar way (-0.57% and -0.50% respectively)
- HbA1c target of <7%
  - likelihood of achieving the HbA1c target was 69% higher in favour of the combination
  - high heterogeneity (I<sup>2</sup> = 91.6%, p<0.001), and evidence of publication bias (P < 0.001)
  - likelihood for both subgroups was significantly higher than in insulin intensification groups
- risk of any hypoglycaemia: not significantly different
- body weight decrease

- grater in the combo therapy (-1.9 kg, 95% CI -2.3, -1.4,  $p < .001$ ), evident in both subgroups
- high heterogeneity ( $I^2 = 83.4\%$ )

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, combo strategies, either free or fixed, represent a good option to intensify basal insulin therapy in patients with type 2 diabetes who need amelioration of glycaemic control. On the other hand, long-term effectiveness is still uncertain, owing to the limited duration of the trials published to date.

### *Kommentare zum Review*

- Hohe Heterogenität zwischen den Studien, sowie Hinweise auf einen Publikationsbias limitieren die Aussagekraft der Ergebnisse. Zur Heterogenität tragen neben den verschiedenen Vortherapien auch die unterschiedlichen GLP-1RA und zusätzliche eingenommene OADs bei.

---

### **Mishriky BM et al., 2018 [87].**

Comparing once-weekly semaglutide to incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis

#### **Fragestellung**

to compare once-weekly semaglutide to incretin-based therapies – defined as either dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4i) or other glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP- 1RA) – in patients with type 2 diabetes.

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients with type 2 diabetes

##### Intervention:

- once-weekly subcutaneous semaglutide

##### Komparator:

- incretin-based therapy (i.e., any other DPP-4i or GLP-1RA)

##### Endpunkte:

- primary: change in HbA1c
- Secondary: change in body weight, change in FPG, change in blood pressure, number of patients achieving goal haemoglobin A1c  $< 7.0\%$  and  $\leq 6.5\%$ , number of patients achieving goal haemoglobin A1c  $< 7.0\%$  without hypoglycaemia or weight gain, numbers of patients with body weight loss  $\geq 5\%$  and  $\geq 10\%$ , number of patients requiring rescue medications, and incidence of side effects.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Up to March 14th, 2018 in MEDLINE the Cochrane Central Register of Controlled trials, EMBASE, Web of Science and CINAHL

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias and the 7-point modified Oxford Score

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Five trials with 3769 patients
  - 3 vs another GLP-1RA
  - 2 vs DPP-4i (Sitagliptin)

Charakteristika der Population:

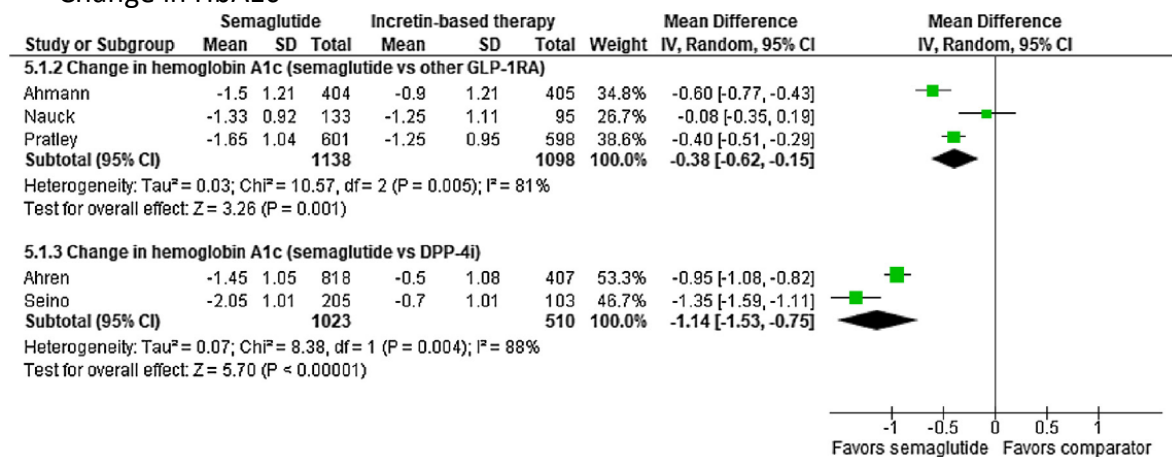
- Three trials investigated semaglutide as add-on therapy, one as added to either diet/exercise or metformin, and one as monotherapy.
- The primary outcome for four trials was the change in haemoglobin A1c over time, and one was the treatment-emergent adverse events.

Qualität der Studien:

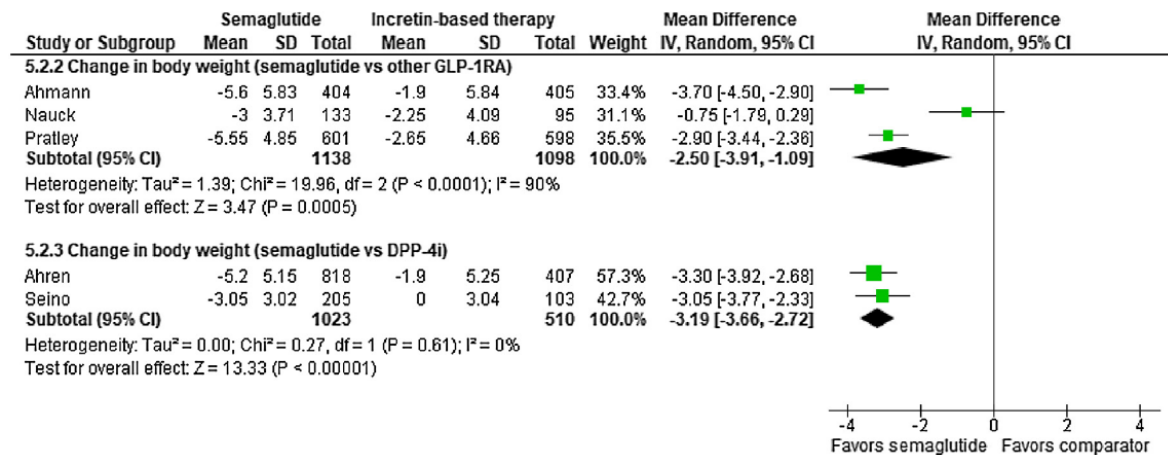
- Just mentioned in the supplement online

Studienergebnisse:

- Change in HbA1c



- HbA1c < 7.0%, ≤ 6.5% and composite outcome:
  - GLP-1RA: Pooled results favoured semaglutide [RR (95% CI) = 1.33 (1.06, 1.68), I<sup>2</sup> = 88%, 1.52 (1.09, 2.12), I<sup>2</sup> = 87% and 1.63 (1.10, 2.43), I<sup>2</sup> = 93%, respectively]
  - DPP-4i: pooled favoured semaglutide [RR (95% CI) = 2.22 (1.77, 2.77), I<sup>2</sup> = 58%, 3.70 (2.14, 6.39), I<sup>2</sup> = 80%, and 3.17 (1.94, 5.19), I<sup>2</sup> = 80%, respectively]
- Change in body weight



- Patients with body weight loss  $\geq 5\%$  and  $\geq 10\%$ : significantly higher vs both comparators
- Adverse effects:
  - GLP-1RA Semaglutide-treated patients had a significantly higher incidence of adverse effects leading to discontinuation of study drug, nausea, and vomiting
  - DPP-4i Semaglutide-treated patients had a significantly higher incidence of adverse effects leading to discontinuation of study drug, vomiting, and diarrhoea

### Anmerkung/Fazit der Autoren

The present systematic review and meta-analysis suggests that once-weekly semaglutide produces greater reductions in haemoglobin A1c, weight, and blood pressure when compared to other GLP-1RA or DPP-4i while requiring less need for rescue medications. In addition, the number of patients achieving glycaemic goals was higher in semaglutide-treated patients compared to either other GLP-1RA or DPP-4i. Furthermore, the number of patients achieving weight loss was higher in semaglutide-treated patients compared to other GLP-1RA or DPP-4i. However, while semaglutide seems more potent compared to other incretin-based therapies, it was associated with an increased risk for nausea, vomiting, diarrhoea and adverse effects leading to discontinuation of the medication.

### Kommentare zum Review

- Signifikante Heterogenität zwischen den Studien, da verschiedene GLP-1RA Komparatoren gepoolt wurden und sowohl Monotherapien als auch add-on einbezogen wurden.
- für den Vergleich von oralem Semaglutid vs. injizierbare GLP-1 RA siehe auch **Nuhoho et al., 2019 [92]**, welche zum gleichen Ergebnis kommt: "orally administered semaglutide 14 mg QD was associated with a significantly greater reduction in HbA1c at  $26 \pm 4$  weeks vs most GLP-1 RA comparators"

---

### Wei ZG et al., 2018 [105].

PRISMA—efficacy and safety of lixisenatid for type 2 diabetes mellitus A meta-analysis of randomized controlled trials

## Fragestellung

The objective of this metaanalysis was to systematically evaluate the efficacy and safety of lixisenatide in patients with T2DM.

## Methodik

### Population:

- patients ages >18 years, with inadequately controlled type 2 diabetes and a glycated hemoglobin (HbA1c) level of 7–10%

### Intervention/Komparator:

- lixisenatide or placebo was administered subcutaneously, with or without oral antidiabetic agents (OADs)/insulin

### Endpunkte:

- HbA1c, FPG, body weight, and rescue therapy, safety

### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane library, ClinicalTrials.gov, Google, Web of Science, and the Chinese Science Citation Database were searched up to March 2018

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Fourteen eligible multicenter RCTs [5,6,14,18–28] were included finally, with a total sample size of 11,947

### Charakteristika der Population:

- The baseline HbA1c level was 7 to 10% in all studies, and the follow-up durations were 24 weeks, [6,18–24,26,28] 13 weeks, [5] 12 weeks, [14,27] and 25 months. [25]
- Lixisenatide 20mg once daily was subcutaneously administered in most of the included studies. Metformin, [5,18–25,28] sulfonylurea, [6,18–21,25] thiazolidinedione, [24,25] pioglitazone, [22] and insulin [6,23–25,28] were used in different studies for glycemic control.

### Qualität der Studien:

|   | Yang 2018 | Saino 2012 | Rosenstock 2014 | Riddler(2) 2013 | Riddler(1) 2013 | Rahner 2010 | Pinget 2013 | Pfeifer 2015 | Pan 2014 | Mlyu 2018 | Menelly 2017 | Fonseca 2012 | Boll 2014 | Ahren 2013 |   |  |
|---|-----------|------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------|-------------|--------------|----------|-----------|--------------|--------------|-----------|------------|---|--|
| Random sequence generation (selection bias)               | +         | +          | +               | +               | +               | +           | +           | +            | +        | +         | +            | +            | +         | +          | + |  |
| Allocation concealment (selection bias)                   | +         | +          | ?               | +               | +               | +           | +           | +            | +        | +         | +            | +            | +         | ?          | ? |  |
| Blinding of participants and personnel (performance bias) | +         | +          | +               | +               | +               | +           | +           | +            | +        | +         | +            | +            | +         | +          | + |  |
| Blinding of outcome assessment (detection bias)           | +         | +          | +               | +               | +               | +           | +           | +            | +        | +         | +            | +            | +         | +          | + |  |
| Incomplete outcome data (attrition bias)                  | +         | +          | +               | +               | +               | +           | +           | +            | +        | +         | +            | +            | +         | +          | + |  |
| Selective reporting (reporting bias)                      | +         | +          | +               | +               | +               | +           | +           | +            | +        | +         | +            | +            | +         | +          | + |  |
| Other bias  | +         | +          | ?               | +               | +               | +           | +           | +            | +        | ?         | +            | +            | ?         | ?          | ? |  |

## Studienergebnisse:

| Outcomes                   | Study | I <sup>2</sup> % | Random effects model |          |
|----------------------------|-------|------------------|----------------------|----------|
|                            |       |                  | WMD/RR (95% CI)      | P        |
| <b>Efficacy</b>            |       |                  |                      |          |
| HbA1c                      | 7     | 66               | -0.48 (-0.60, -0.36) | <.00001  |
| HbA1c<7.0%                 | 11    | 58               | 1.94 (1.73-2.16)     | <.00001  |
| HbA1c<6.5%                 | 10    | 43               | 3.03 (2.54-3.63)     | <.00001  |
| Fasting plasma glucose     | 7     | 28               | -0.43 (-0.62, -0.25) | <.00001  |
| Body weight                | 6     | 0                | -1.34 (-2.67,-0.02)  | 0.05     |
| Rescue therapy             | 9     | 0                | 0.39 (0.30-0.51)     | <.00001  |
| Glucose excursion          | 5     | 93 <sup>#</sup>  | -3.91 (-4.72, -3.10) | <.00001  |
| 2-hour PPG                 | 5     | 92 <sup>#</sup>  | -4.31 (-5.50, -3.12) | <.00001  |
| <b>Safety</b>              |       |                  |                      |          |
| Any adverse events (AE)    | 12    | 46               | 1.14 (1.08-1.19)     | <.00001  |
| Discontinuation due to AE  | 14    | 0                | 1.79 (1.57-2.05)     | <0.00001 |
| Serious adverse events     | 13    | 0                | 0.94 (0.86-1.04)     | .49      |
| Death*                     | 6     | 0                | 0.64 (0.18, 2.32)    | .49      |
| Gastrointestinal disorders | 13    | 74               | 2.23 (1.86-2.68)     | <.00001  |
| Nausea                     | 12    | 30               | 4.09 (3.38-4.95)     | <.00001  |
| Vomiting                   | 12    | 18               | 5.57 (3.88-7.98)     | <.00001  |
| Diarrhea                   | 10    | 7                | 1.28 (1.05-1.55)     | .01      |
| Symptomatic hypoglycemia   | 14    | 0                | 1.59 (1.35-1.89)     | <.0001   |
| Severe hypoglycemia        | 5     | 0                | 0.74 (0.40-1.36)     | .33      |
| Injection-site reactions   | 9     | 0                | 2.05 (1.43-2.95)     | .0001    |
| • Allergic reaction        | 6     | 0                | 2.11 (0.68-6.54)     | .20      |

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Compared to placebo, lixisenatide could significantly reduce the levels of HbA1c, FPG, and PPG, and higher proportion of lixisenatide-treated patients achieved the HbA1c targets of<7.0% and<6.5% in lixisenatide-treatment group. It increased the incidence of mild-to-moderate gastrointestinal AEs and symptomatic hypoglycemia, but it was not associated with serious AEs, death, or severe hypoglycemia. In conclusion, lixisenatide was effective and relatively well tolerated in patients with inadequately controlled T2DM.

---

### Singh S et al., 2017 [101].

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis

#### Fragestellung

This systematic review and metaanalysis assessed the clinical efficacy and safety of GLP-1 RAs compared with basal insulins.

#### Methodik

##### Population:

- adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral antihyperglycemic drugs

##### Intervention:

- GLP-1 RAs

##### Komparator:

- basal insulins



#### Endpunkte:

- change from baseline to 26 weeks (10 weeks) of treatment in haemoglobin A1c (HbA1c) and weight, proportion of patients experiencing hypoglycaemia

#### Recherche/Suchzeitraum:

- from database inception to September 9, 2016

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

#### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCTs meta-analysed

#### Charakteristika der Population:

- 

#### Qualität der Studien:

- selection bias assessed as unclear in
  - 7 trials for random sequence generation and in
  - 4 trials for allocation concealment
- all trials open label
- attrition bias (see incomplete outcome data) was assessed to be low in
  - 12 trials (percentage of patients lost to follow-up reported as 0%-3% in all arms) and
  - unclear in 3 trials

#### Studienergebnisse:

- Body weight
  - mean difference in bodyweight for insulin glargine vs. ...
  - exenatide 10 µg: -4.31 kg (95% CI, -4.71, -3.90; I2 = 76%),
  - exenatide 2 mg LAR: -2.85 kg (95% CI, -3.20, -2.49; I2 = 96.5%),
  - liraglutide 1.8 mg: -4.65 kg (95% CI, -5.08, -4.22; I2 = 89.1%), and
  - dulaglutide 0.75 mg: -1.98 kg (95% CI, -2.32, -1.64, I2 = 91%)
  - mean weight reduction was seen with all GLP-1 RAs
- Hypoglycaemia
  - interpretation of analysis limited by inconsistent definitions and reporting
- Gastrointestinal events
  - meta-analyses not conducted as reporting across studies was insufficient to allow meaningful analyses

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Although weight reduction is seen with all GLP-1 RA's, only the once-weekly agents, exenatide LAR and dulaglutide, demonstrate significant HbA1c reductions when compared to basal insulins.



## Systematische Reviews zu SGLT-2 Inhibitoren

---

### **De Buitléir C et al., 2021 [16].**

Efficacy and safety of a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor versus placebo as an add-on therapy for people with type 2 diabetes inadequately treated with metformin and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: a systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials.

#### **Fragestellung**

to assess the efficacy, safety and tolerability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors vs placebo as add-on therapy after metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor dual therapy in type 2 diabetes.

#### **Methodik**

##### Population:

- People with type 2 diabetes

##### Intervention/Komparator:

- sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors vs placebo as add-on therapy after metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy

##### Endpunkte:

- HbA1c, fasting plasma glucose (FPG), 2-h postprandial glucose, weight, and blood pressure, safety outcomes

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, www.clinicaltrials.gov and Cochrane Central Register of Controlled Trials up until 14 August 2020

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

#### **Ergebnisse**

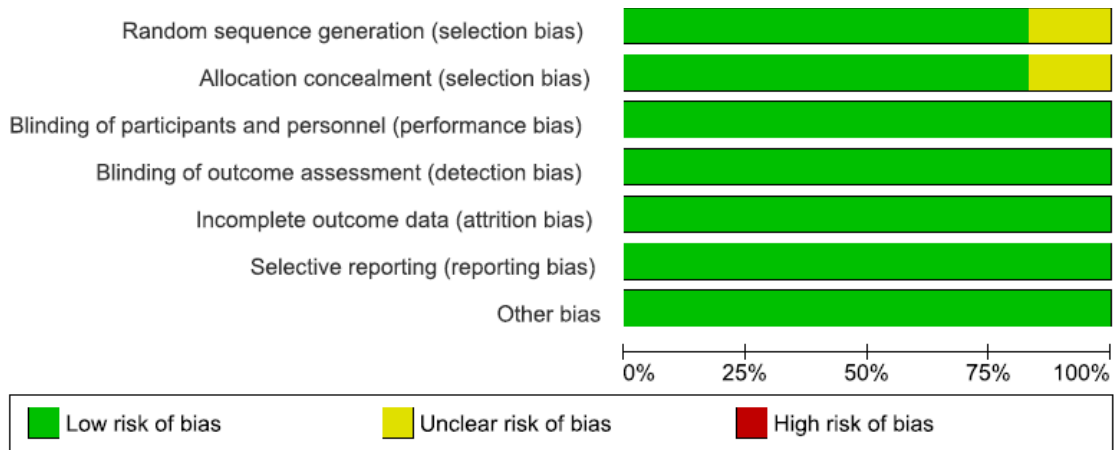
##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Six randomised controlled trials (1661 participants)

##### Charakteristika der Population:

- The percentage of female participants ranged from 35.5% to 56.3%, with the mean age ranging from 54.3 to 59.7 years, and the mean duration of diabetes ranging from  $\leq 1$  year to 11.6 years. The mean baseline HbA1c ranged from 63 mmol/mol (7.9%) to 69 mmol/mol (8.5%)

##### Qualität der Studien:



**FIGURE 2** Risk-of-bias graph: review authors' judgements about each risk-of-bias item presented as percentages across all included studies

### Studienergebnisse:

- Compared with placebo, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor treatment, as add-on to metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy, was associated with a significant reduction in HbA1c level [mean difference  $-8$  mmol/mol, 95% CI  $-10$ ,  $-6$  ( $-0.7\%$ , 95% CI  $-0.9$ ,  $-0.6$ );  $P < 0.00001$ ], in fasting plasma glucose level [mean difference  $-1.70$  mmol/l, 95% CI  $-1.91$ ,  $-1.49$ ;  $P < 0.00001$ ], in weight (mean difference  $-1.76$  kg, 95% CI  $-2.04$ ,  $-1.48$ ;  $P < 0.00001$ ) and in blood pressure (systolic blood pressure: mean difference  $-3.6$  mmHg, 95% CI  $-4.8$ ,  $-2.4$ ;  $P < 0.00001$ ; diastolic blood pressure: mean difference  $-1.5$  mmHg; 95% CI  $-2.4$ ,  $-0.6$ ;  $P = 0.002$ ).
- Genital mycotic infections (odds ratio 7.37, 95% CI 3.06, 17.76;  $P < 0.00001$ ) were more common with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors, but there was no significant statistical difference in urinary tract infections (odds ratio 1.16, 95% CI 0.63, 2.13;  $P = 0.64$ ), in hypoglycaemia (odds ratio 1.36, 95% CI 0.61, 3.04;  $P = 0.45$ ), or in discontinuation rates due to adverse events (odds ratio 1.52, 95% CI 0.78, 2.97;  $P = 0.22$ ) between the two groups.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, this systematic review and meta-analysis showed that, in comparison with placebo, add-on therapy with an SGLT2 inhibitor is significantly more effective in lowering HbA1c, FPG, weight, and blood pressure in people with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and a DPP-4 inhibitor. Importantly, more participants achieved HbA1c levels  $<53$  mmol/mol (7%) with add-on therapy of SGLT2 inhibitor than placebo. Discontinuation due to adverse events was similar despite higher risk of genital mycotic infections.

### Kommentare zum Review

- Siehe auch: Molugulu et al., 2017 [89] - Conclusion: The combined therapy of SGLT2 inhibitor and metformin is more effective in HbA1c reduction and weight reduction as compared to monotherapy using metformin alone. (intervention: SGLT2 inhibitor+metformin, comparison: placebo + metformin / metformin)

---

**Escobar C et al., 2021 [22].**

SGLT2 inhibitors and GLP1 agonists administered without metformin compared to other glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes mellitus to prevent cardiovascular events: A systematic review.

**Fragestellung**

To assess the efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP1-RAs) and sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, administered without metformin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes patients.

**Methodik**

Population:

- adult type 2 diabetes patients

Intervention/Komparator

- SGLT2 inhibitors, and GLP1-RAs not combined with metformin

Komparator:

- other glucose-lowering drugs (including metformin)

Endpunkte:

- cardiovascular outcomes presented individually like myocardial infarction, stroke, heart failure, ischemic heart disease, cardiovascular mortality and all-cause mortality.

Recherche/Suchzeitraum:

- EMBASE (February 2019), the Cochrane Central Registry of Controlled Trials (CENTRAL) and MEDLINE (through PubMed), up to 6th November 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs

Charakteristika der Studien/Population:

- 3 studies assessed a GLP1-RA (LEADER, liraglutide; EXSCEL, exenatide and HARMONY, albiglutide) and 2 studies a SGLT2 inhibitor (EMPA-REG, empagliflozin and CANVAS, canagliflozin).
- The trials included a total of 50,725 participants, of whom 10,013 did not receive metformin. More than a half of participants had type 2 diabetes for 10 or more years and more than two-thirds of them had a history of MACE or cardiovascular risk factors (from 65% to 99.9%). The mean age of the participants was 64 years old and between 64% and 71% of patients were men
- Follow-up varied across trials, from 1.6 years in HARMONY study to 7 years in EXSCEL.
- The intervention group received a GLP1-RA or a SGLT2 inhibitor and were compared with placebo. All groups received standard plus other glucose-lowering drugs at baseline, except for a subgroup of patients in the LEADER study that did not receive any other glucose-lowering drugs.

### Qualität der Studien:

- Although we rated the five included RCTs as having a low RoB since randomization was not stratified by metformin use in any of the trials and it is unknown whether all risk factors were balanced in the studied subgroup population not taking metformin, we considered that the risk of selection bias was unclear. In consequence, we rated the global RoB of the included studies as moderate.

### Studienergebnisse:

| Outcomes   | Anticipated absolute effects* (95% CI) |                                      |                          | N participants (studies)                      | Certainty of the evidence <sup>a,b</sup> (GRADE) |
|--|--|--------------------------------------|--------------------------|---|--|
|  | Risk with other treatments             | Risk with GLP1-RAs without metformin | Relative effect (95% CI) |   |  |
| SGLT2 inhibitors without metformin compared to placebo for prevention of cardiovascular events |  |                                      |                          |   |  |
| MACE   | 165 per 1000                           | 85 per 1000 (72–101)                 | HR 0.68 (0.57–0.81)      | 5141 (2 RCT <sup>s</sup> <sup>3,25,26</sup> ) | ⊕⊕○○<br>LOW                                      |
| Cardiovascular death   | 88 per 1000                            | 44 per 1000 (50–64)                  | HR 0.50 (0.34–0.72)      | 1827 (1 RCT <sup>s</sup> <sup>3,26</sup> )    | ⊕⊕⊕○<br>VERY LOW                                 |
| First occurrence of stroke   | 78 per 1000                            | 17 per 1000 (10–28)                  | HR 0.22 (0.13–0.36)      | 1827 (1 RCT <sup>s</sup> <sup>3,26</sup> )    | ⊕⊕⊕○<br>VERY LOW                                 |
| GLP1-RAs without metformin compared to placebo for prevention of cardiovascular events         |  |                                      |                          |   |  |
| MACE   | 165 per 1000                           | 132 per 1000 (117–147)               | HR 0.80 (0.71–0.89)      | 6951 (3 RCT <sup>s</sup> <sup>8,11,33</sup> ) | ⊕⊕○○<br>LOW                                      |
| All cause of death   | 148 per 1000                           | 121 per 1000 (98–149)                | HR 0.82 (0.66–1.01)      | 2200 (1 RCT <sup>s</sup> <sup>33</sup> )      | ⊕⊕⊕○<br>VERY LOW                                 |
| Cardiovascular death   | 94 per 1000                            | 75 per 1000 (56–100)                 | HR 0.80 (0.60–1.06)      | 2092 (1 RCT <sup>s</sup> <sup>33</sup> )      | ⊕⊕⊕○<br>VERY LOW                                 |
| Non-fatal myocardial infarction  | 87 per 1000                            | 65 per 1000 (49–88)                  | HR 0.75 (0.56–1.01)      | 2195 (1 RCT <sup>s</sup> <sup>33</sup> )      | ⊕⊕⊕○<br>VERY LOW                                 |
| Non-fatal stroke   | 46 per 1000                            | 30 per 1000 (19–46)                  | HR 0.65 (0.42–1.00)      | 2198 (1 RCT <sup>s</sup> <sup>33</sup> )      | ⊕⊕⊕○<br>VERY LOW                                 |
| Cerebrovascular disease (Albiglutide)  | 120 per 1000                           | 93 per 1000 (73–117)                 | HR 0.75 (0.58–0.97)      | 2495 (1 RCT <sup>s</sup> <sup>33</sup> )      | ⊕⊕⊕○<br>VERY LOW                                 |
| Hospitalization for instable angina  | 27 per 1000                            | 29 per 1000 (18–48)                  | HR 1.07 (0.66–1.76)      | 2211 (1 RCT <sup>s</sup> <sup>33</sup> )      | ⊕⊕⊕○<br>VERY LOW                                 |
| Hospitalization for heart failure  | 83 per 1000                            | 66 per 1000 (49–89)                  | HR 0.80 (0.59–1.07)      | 2208 (1 RCT <sup>s</sup> <sup>33</sup> )      | ⊕⊕⊕○<br>VERY LOW                                 |

GRADE Working Group grades of evidence: High certainty: We are greatly confident that the true effect; Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate; Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited; Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate.

CI: confidence interval; HR: hazard ratio.

<sup>a</sup>The certainty of the evidence was low due to the risk of bias of the studies and indirectness.

<sup>b</sup>The certainty of the evidence was very low due to the risk of bias of the studies, imprecision in the results and indirectness.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

SGLT2 inhibitors and GLP1-RAs provided without metformin at baseline may reduce the risk of MACE in comparison with placebo in type 2 diabetes patients at increased risk of cardiovascular events.

---

### **Fernandes GC et al., 2021 [25].**

Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure: A meta-analysis of 34 randomized controlled trials

## **Fragestellung**

to perform a systematic review of the literature and meta-analysis of arrhythmia endpoints in randomized controlled trials of SGLT2i use for T2DM or HF.

## **Methodik**

### Population:

- adult patients older than 18 years with diagnosed type 2 diabetes, HF, or both

### Intervention:

- SGLT2i

### Komparator:

- Placebo or active control

### Endpunkte:

- incident atrial arrhythmias (atrial fibrillation and atrial flutter), incident ventricular arrhythmias (ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, ventricular flutter, ventricular arrhythmia, and torsades de pointes), SCD (sudden cardiac death, sudden death, and cardiac arrest; as these diagnoses may represent different mechanisms and were not adjudicated, data for this outcome are presented individually for each component and cumulatively), and cumulative incidence of events

### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (via PubMed) and ClinicalTrials.gov
- The database search was performed on December 31, 2020.

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane tool for assessing risk of bias

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 34 randomized trials, 25 placebo-controlled and 9 active-controlled, totaling 63,166 patients: 35,883 (56.8%) in the SGLT2i group and 27,273 (43.2%) in the control group.

### Charakteristika der Population:

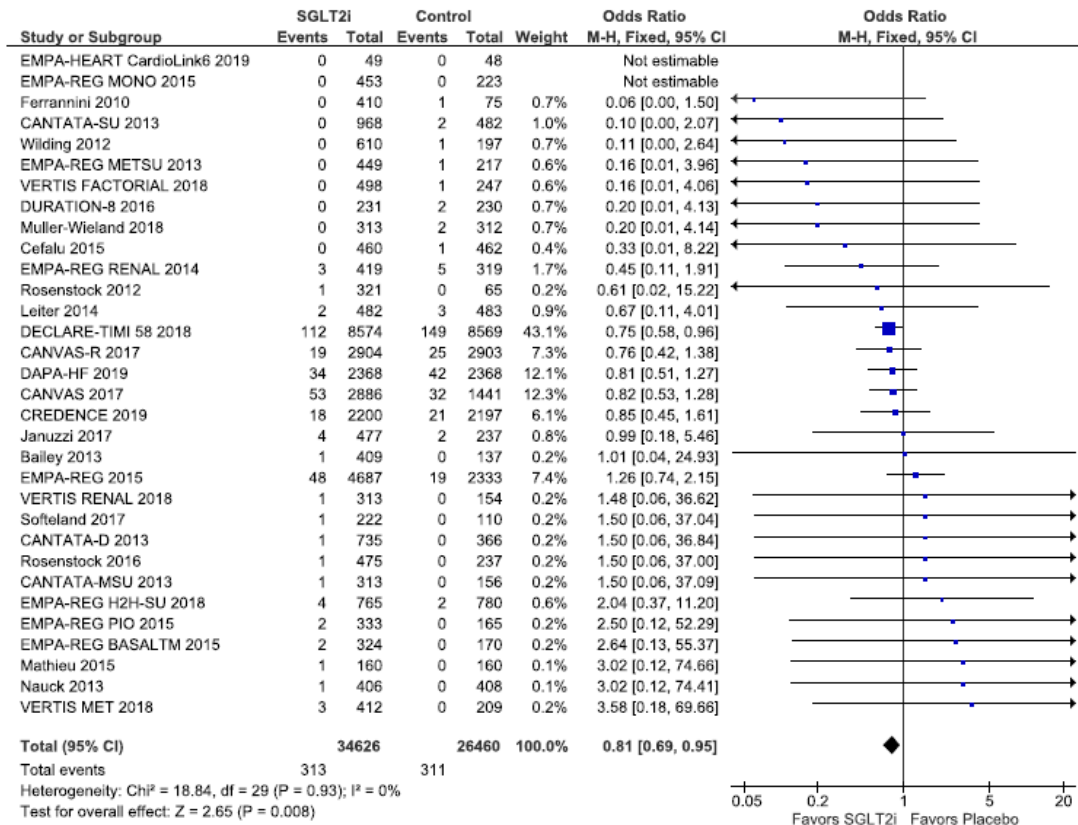
- Follow-up ranged from 24 weeks to 5.7 years, providing 177,087 patient-years. The mean age ranged from 53 to 67 years; 63% were male and 75% white.
- SGLT2i used were dapagliflozin (11 studies, 25,210 patients), canagliflozin (10 studies, 19,732 patients), empagliflozin (9 studies, 12,066 patients) and ertugliflozin (4 studies, 3158 patients). The study population had T2DM for all studies except for 1, DAPA-HF,3 which included patients with symptomatic HF and ejection fraction <math>40\%</math> and had 42% of patients with T2DM.
- 16/34 received background therapy

### Qualität der Studien:

- There was no study with a high risk of bias.

### Studienergebnisse:

Atrial arrhythmias



**Figure 2** Incident atrial arrhythmias with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2is) vs control in patients with diabetes or heart failure. Summary statistic favors SGLT2is (odds ratio 0.81; 95% confidence interval [CI] 0.69–0.95;  $P = .008$ ) with a significant reduction in incident atrial fibrillation or flutter compared with placebo or active control. M-H = Mantel-Haenszel.

- Subgroup analyses, including only studies of diabetes and only placebo-controlled trials, yielded results similar to overall analysis (OR 0.81; 95% CI 0.68–0.96;  $P = .01$  and OR 0.82; 95% CI 0.69–0.96;  $P = .01$ , respectively). For the 9 active-controlled trials, there were only 7 atrial arrhythmia events in the SGLT2i group and 7 in the control group.
- In subgroup analysis based on SGLT2i used, only dapagliflozin was associated with a significantly reduced risk of atrial arrhythmias (OR 0.74; 95% CI 0.60–0.91;  $P = .005$ ).

#### Ventricular arrhythmias and SCD

- The risk of incident ventricular arrhythmias was not significantly different between SGLT2is and control. In subgroup analysis, there were 4 trials in the canagliflozin group and 5 trials in each dapagliflozin and empagliflozin groups, and all showed no significant differences between treatment and control groups
- SGLT2i treatment was associated with a significant 28% relative reduction in the odds of the SCD component of this variable when compared with placebo (OR 0.72; 95% CI 0.54–0.97;  $P = .03$ ). The overall analysis of the composite SCD outcome demonstrated no significant difference.

#### Anmerkung/Fazit der Autoren

SGLT2is are associated with a significantly reduced risk of incident atrial arrhythmias and may be associated with a reduced risk of SCD in patients with type 2 diabetes. More specifically designed studies are needed to confirm these benefits in patients with type 2 diabetes and, in particular, HF. Prospective trials are warranted to confirm the antiarrhythmic effect of SGLT2is and to investigate whether this is related to improvement in HF and a class or drug-specific effect.

---

**Gebrie D., et al., 2021 [26].**

Cardiovascular safety and efficacy of metformin-SGLT2i versus metformin-sulfonylureas in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

**Fragestellung**

to compare the cardiovascular safety and efficacy of combination therapy of metformin-SGLT2Is and metformin-sulfonylureas in patients with T2DM.

**Methodik**

Population:

- Patients with T2DM

Intervention:

- A combination of metformin with any of the SGLT2Is, which could be dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, or ertugliflozin

Komparator:

- A combination of metformin with any of sulfonylureas compounds, which could be gliclazide, glipizide, glyburide, glibenclamide, or glimepiride.

Endpunkte:

- All-cause mortality, Serious adverse events (SAEs), Cardiovascular mortality, Non-fatal myocardial infarction, Non-fatal stroke, Hypoglycemia, Changes in HbA1c, Change in body weight, Changes in fasting plasma glucose (FPG), Changes in systolic blood pressure (SBP), Changes in diastolic blood pressure (DBP), Changes in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), Changes in high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, PubMed, Embase, The Cochrane Library and ClinicalTrials.gov up to 15 August 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 RCTs with 10,974 patients

Charakteristika der Population:

- patients with T2DM who were in either of the two combination therapies at least for a year

Qualität der Studien:

- The studies were found to be “low risk of bias”

Studienergebnisse:

- The pooled analysis showed no significant difference in all-cause mortality (risk ratio [RR] = 0.93, 95% CI [0.52, 1.67]), serious adverse events (RR = 0.96, 95% CI [0.79, 1.17]) and adverse events (RR = 1.00, 95% CI [0.99, 1.02]) between the two, but in hypoglycemia (RR = 0.13, 95% CI [0.10, 0.17], P < 0.001).



- Participants taking metformin-sodium glucose cotransporter-2 inhibitors showed a significantly greater reduction in HbA1c (mean difference [MD] = - 0.10%, 95% CI [- 0.17, - 0.03], body weight (MD = - 4.57 kg, 95% CI [- 4.74, - 4.39], systolic blood pressure (MD = - 4.77 mmHg, 95% CI [- 5.39, - 4.16]), diastolic blood pressure (MD = - 2.07 mmHg, 95% CI [- 2.74, - 1.40]), and fasting plasma glucose (MD = - 0.55 mmol/L, 95% CI [- 0.69, - 0.41]),  $p < 0.001$ .

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Combination therapy of metformin and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors are a safe and efficacious alternative to combination therapy of metformin and sulfonylureas for patients with T2DM who are at risk of cardiovascular comorbidity. However, there remains a need for additional long-term randomized controlled trials as available studies are very limited and heterogeneous.

---

### **Li C et al., 2021 [69].**

Sodium-glucose co-transporter-2 inhibition and ocular outcomes in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis.

#### **Fragestellung**

To assess SGLT2 inhibitors versus placebo on DR or other ocular events in adults with type 2 diabetes.

#### **Methodik**

##### Population:

- Adults with type 2 diabetes

##### Intervention:

- SGLT2 inhibitors

##### Komparator:

- Placebo

##### Endpunkte:

- eye-related adverse events (AEs)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE and EMBASE for the period from database inception date to October 11, 2019

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk-of-bias tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 studies, involving 39 982 patients with a mean follow-up of 2.8 years

##### Charakteristika der Population:



**TABLE 1** Baseline characteristics of included randomized placebo-controlled trials and trial participants

| First author (year)            | Name             | Intervention              | Background treatments (%)   | No     | Age, years | Male, % | Median follow-up, weeks | HbA1c, mmol/mol | Duration of diabetes, years | History of retinopathy, % |
|--------------------------------|------------------|---------------------------|---|--------|------------|---------|-------------------------|-----------------|-----------------------------|---------------------------|
| Zimmerman <sup>4</sup> (2015)  | EMPA-REG OUTCOME | Empagliflozin, 10/25 mg   | Insulin (48.2); sulphonylureas (42.8); metformin (74.0); TZD (4.3); GLP-1 (2.8); DPP-4 (11.3); RAAS (80.7); beta-blockers (64.9); statins (77.0)                                      | 7020   | 63         | 71.5    | 161.8                   | 65.0            | >10<br>57.1%                | 22.0                      |
| Neal <sup>5</sup> (2017)       | CANVAS Program   | Canagliflozin, 100/300 mg | Insulin (50.2); sulphonylureas (43.0); metformin (77.2); TZD (4.9); GLP-1 (4.0); DPP-4 (12.4); antithrombotic (73.6); RAAS (80.0); beta-blockers (53.5); statins (74.9)               | 10 142 | 63         | 64.2    | 126.1                   | 66.1            | 13.5                        | 21.0                      |
| Perkovic <sup>6</sup> (2019)   | CREDESCENCE      | Canagliflozin, 100 mg     | Insulin (65.5); sulphonylureas (28.8); metformin (57.8); GLP-1 (4.2); DPP-4 (17.1); TZD (3.1); antithrombotic (59.6); RAAS (99.9); beta-blockers (40.2); statins (69.0)               | 4401   | 63         | 66.1    | 136.7                   | 67.2            | 15.8                        | 42.8                      |
| Wiviott <sup>7</sup> (2019)    | DECLARE-TIMI 58  | Dapagliflozin, 10 mg      | Insulin (40.9); sulphonylureas (42.7); metformin (82.0); TZD (0); GLP-1 (4.4); DPP-4 (16.8); antiplatelet agents (61.1); RAAS (81.3); beta-blockers (52.6%); statins/ezetimibe (75.0) | 17 160 | 64         | 62.6    | 219.2                   | 67.2            | 11.0                        | NR                        |
| Kashwagi <sup>8</sup> (2015-1) | EMIT             | Ipragliflozin, 50         | Sulphonylureas (100); RAAS (NR); beta-blockers (NR); statins/ezetimibe (NR)   | 245    | 60         | 65.8    | 24.0                    | 68.3            | 10.5                        | NR                        |
| Kashwagi <sup>9</sup> (2015-2) | SPOTLIGHT        | Ipragliflozin, 50 mg      | Pioglitazone (100); RAAS (NR); beta-blockers (NR); statins/ezetimibe (NR)   | 152    | 56         | 74.2    | 24.0                    | 67.2            | 6.8                         | NR                        |
| Inagaki <sup>10</sup> (2016)   | NR               | Canagliflozin, 100 mg     | Insulin (100); RAAS (NR); beta-blockers (NR); statins/ezetimibe (NR)  | 146    | 58         | 63.7    | 16.0                    | 73.8            | 13.8                        | 41.8                      |
| Yang <sup>11</sup> (2016)      | NR               | Dapagliflozin, 5/10 mg    | Metformin (100); RAAS (NR); beta-blockers (NR); statin/ezetimibe (NR)   | 444    | 54         | 54.3    | 24.0                    | 65.0            | 4.9                         | NR                        |
| Yang <sup>12</sup> (2018)      | NR               | Dapagliflozin 10 mg       | Insulin (100); sulphonylureas (11.0); metformin (45.2); TZD (4.0); GLP-1 (NR); DPP-4 (5.5); RAAS (NR); beta-blockers (13.6); statins/ezetimibe (NR)                                   | 272    | 58         | 47.8    | 24.0                    | 69.4            | 12.5                        | NR                        |

Abbreviations: CANVAS Program, Canagliflozin Cardiovascular Assessment Program; CREDESCENCE, Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial; DECLARE-TIMI 58, Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events Trial; EMPA-REG Outcome, Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus; EMIT study, A Study to Assess the Efficacy and Safety of ASP1941 in Combination With Sulphonylurea in Type 2 Diabetic Patients; SPOTLIGHT, A Study to Assess the Efficacy and Safety of ASP1941 in Combination With Pioglitazone in Type 2 Diabetic Patients; TZD, thiazolidinediones; GLP-1, glucagon-like peptide-1; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; RAAS, renin angiotensin aldosterone system; HbA1c, glycated haemoglobin; NR, not reported. Participants are included in the intention-to-treat analysis. Values for age, gender, HbA1c and duration of diabetes are mean.

### Qualität der Studien:

- Trials were generally of high quality

### Studienergebnisse:

- There were 1414 total ocular events, of which 624 were retinopathy events.
- SGLT2 inhibition was not associated with a change in the risk of total ocular events (RR 0.97, 95% CI 0.85, 1.11) or retinopathy (RR 0.98, 95% CI 0.84, 1.16), with consistent effects across studies (P for heterogeneity = 0.35 and 0.45, respectively).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, the use of SGLT2 inhibitors, as compared to placebo, was not associated with an increase or decrease in the risk of total ocular events or retinopathy in patients with type 2 diabetes.

---

### **Coelho F., et al., 2020 [13].**

Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on liver parameters and steatosis: A meta-analysis of randomized clinical trials.

### **Fragestellung**

to summarize the evidence on the effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on liver structure and function.

### **Methodik**

#### Population:

- Patients with T2D

#### Intervention/Komparator:

- SGLT2 inhibitors with placebo or other oral antidiabetic drugs

#### Endpunkte:

- liver function and/or structure

#### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science and ClinicalTrials.gov from their inception to April 2019

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias assessment tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Twenty studies. A total of 1950 patients with T2D, with or without NAFLD, were treated with SGLT2 inhibitors for at least 8 weeks, and 1900 patients were used as controls.

##### Charakteristika der Population:

- Five studies only included participants with NAFLD

##### Qualität der Studien:

- 9 studies were considered of Good Quality by the Cochrane Collaboration's risk of bias assessment tool while the remaining eleven were considered of Fair Quality.

##### Studienergebnisse:

- SGLT2 inhibitors induced a significant decrease in serum alanine (-7.43U/ L, [95%CI - 12.14, - 2.71],  $p < 0.01$ ), in aspartate aminotransferases (- 2.83U/L, [- 4.71, - 0.95],  $p < 0.01$ ), as well as in gamma glutamyl transferase (- 8.21U/L, [- 9.52,-6.91],  $p < 0.01$ ), and an increase in total plasma bilirubin (8.19% [0.79, 15.59],  $p < 0.01$ ), comparing with placebo or other oral antidiabetic drugs.
- SGLT2 inhibitors treatment was associated with a decrease in liver steatosis (- 3.39% [- 6.01, - 0.77],  $p < 0.01$ ).

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, SGLT2 inhibitors seem to improve hepatic function and structure. Further prospective and randomized clinical trials are needed, particularly in patients with NAFLD, in order to evaluate the efficacy and safety of these drugs. Validation of SGLT2 inhibitors as an effective pharmacological approach to NAFLD may result in a paradigm shift with positive prognostic changes for this pathology, which is now considered the most common liver disease in developed countries.

---

#### **Ding L et al., 2020 [20].**

Comparing the Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists with Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Obese Type 2 Diabetes Patients Uncontrolled on Metformin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

#### **Fragestellung**

This study aims to conduct a systematic review and meta-analysis of RCTs to compare the efficacy and safety outcomes of GLP-1RAs and SGLT-2is for obese T2D patients uncontrolled on metformin.

## Methodik

### Population:

- T2D patients who showed inadequate response to stable and optimized metformin monotherapy, with a body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>

### Intervention/Komparator:

- GLP-1 RAs vs SGLT-2is

### Endpunkte:

- Primary outcome: mean change from baseline in HbA1c.
- Secondary outcomes: the mean change from baseline in fasting blood glucose (FBG), PBG, and bodyweight. Safety outcomes were overall adverse events (AEs) and AEs of specific interest including hypoglycemia, urinary tract infections, and gastrointestinal events

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Ovid, and Web of Science
- until 14 May 2020

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool; GRADE

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs enrolling 2066 obese T2D patients

### Charakteristika der Population:

- The mean age of participants (range from 54 to 58 years), the proportion of women (range from 43% to 52%), and the mean length of diabetes (range from 7.1 to 7.7 years) were similar across three RCTs. The follow-up time ranged from 26 to 52 weeks. And the mean baseline HbA1c ranged from 8.1 to 9.3%. Of all the 2066 participants, 48.5% were female and most of them were white.
- Two classes of long-acting GLP-1RAs were evaluated: semaglutide (orally 14 mg/week, subcutaneously 1 mg/week) and exenatide (subcutaneously 2 mg/week)
- Three classes of orally SGLT-2is were examined: empagliflozin (25 mg/day), canagliflozin (300 mg/day), and dapagliflozin (10 mg/day).

### Qualität der Studien:

| Study        | Random sequence generation | Allocation concealment | Blinding | Incomplete outcome data | Selective reporting | Other bias | Bias risk |
|--------------|----------------------------|------------------------|----------|-------------------------|---------------------|------------|-----------|
| Rodbard 2019 | Yes                        | Yes                    | No       | Yes                     | No                  | Unclear    | B         |
| Lingvay 2019 | Yes                        | Yes                    | Yes      | Yes                     | No                  | Unclear    | A         |
| Jabbour 2018 | Yes                        | Yes                    | Yes      | Yes                     | No                  | Unclear    | A         |

A indicates low risk, B indicates unclear, C indicates high risk.

## Studienergebnisse:

TABLE 2: Summary of findings and strength of evidence.

| Outcome                  | Studies (patients) | Mean differences/relative effect (95% CI) | I <sup>2</sup> | Certainty of the evidence |
|--------------------------|--------------------|---|----------------|---------------------------|
| HbA1c (%)                | 3 (2066)           | MD: -0.40 (-0.54, -0.25)                  | 44%            | Low <sup>1,2</sup>        |
| FBG (mmol/L)             | 3 (2066)           | MD: -0.17 (-0.31, -0.04)                  | 0              | Low <sup>1,2</sup>        |
| PBG (mmol/L)             | 2 (1609)           | MD: -0.32 (-0.49, -0.14)                  | 44%            | Low <sup>1,2</sup>        |
| Bodyweight (kg)          | 3 (2066)           | MD: -0.26 (-0.93, 0.42)                   | 77%            | Very Low <sup>1,2,3</sup> |
| Adverse events           | 3 (2068)           | RR: 1.03 (0.98, 1.09)                     | 0              | Low <sup>1,2</sup>        |
| Hypoglycemia             | 2 (1605)           | RR: 1.38 (0.96, 1.98)                     | 35%            | Low <sup>1,2</sup>        |
| Urinary tract infections | 2 (1249)           | RR: 0.98 (0.60, 1.58)                     | 0              | Moderate <sup>2</sup>     |
| Gastrointestinal events  | 2 (1249)           | RR: 1.62 (1.37, 1.93)                     | 0              | Moderate <sup>2</sup>     |

HbA1c: glycated haemoglobin, FBG: fasting blood glucose, PBG: postprandial blood glucose, CI: confidence interval, RR, risk ratio; MD, mean difference.  
<sup>1</sup>Study limitations for one of the trial lacked of blinding. <sup>2</sup>Strongly suspected publication bias for all the trials were sponsored by companies. <sup>3</sup>Inconsistency for substantial heterogeneity.

- 
- Glycemic control
  - GLP-1RAs significantly reduced HbA1c by 0.40% (95% CI: -0.54, -0.25; p < 0.00001) compared with SGLT-2is.

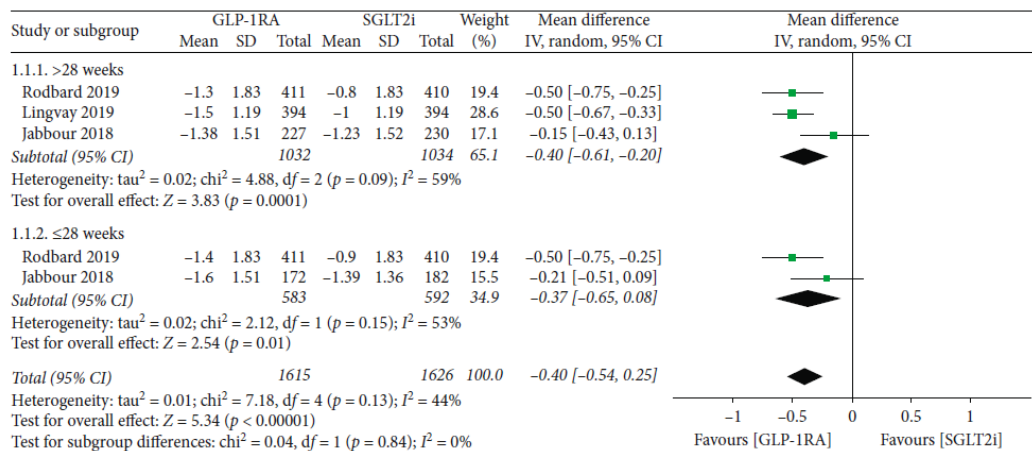


FIGURE 2: Forest plot for meta-analyses comparing the effect of GLP-1RAs with SGLT-2is in HbA1c. GLP-1RAs: glucagon-like peptide 1 receptor agonists, SGLT-2is: sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, HbA1c: glycated haemoglobin, CI: confidence interval, SD: standard deviation.

- 
- FBG and PBG were also detected, and both of them showed significant decreases in GLP-1RAs treatment compared with SGLT-2is. GLP-1RAs lowered FBG by 0.17 mmol/L (95% CI: -0.31, -0.04; p = 0.01), and reduced PBG by 0.32 mmol/L (95% CI: -0.49, -0.14; p = 0.0003) compared with SGLT-2is.
- Body weight
  - Pooled results of the mean change of bodyweight from baseline showed no significant difference between the treatment of GLP-1RAs and SGLT-2is with a substantial heterogeneity (I<sup>2</sup> = 77%). However, restricting the analysis to the class of semaglutide of GLP-1RAs revealed a significant reduction of bodyweight by 0.75 kg (95% CI: -1.18, -0.31; p = 0.0007) compared with SGLT-2is
- Adverse events
  - The overall occurrence of AEs was not significantly different between the treatment of GLP-1RAs and SGLT-2is. Some AEs of specific interest were also detected. No statistically significant differences were found in the occurrence of hypoglycaemia and urinary tract between GLP-1RAs and SGLT-2is group, while the occurrence of gastrointestinal events was higher in GLP-1RAs compared with that in SGLT-2is (RR: 1.62; 95% CI: 1.37, 1.93; p < 0.00001).

## Anmerkung/Fazit der Autoren

To sum up, the study highlighted that GLP-1RAs are superior to SGLT-2is in the treatment for obese T2D patients uncontrolled on metformin in glycemic control without an increase

in total AEs except for a higher occurrence in gastrointestinal events. Weight loss benefit was shown in the treatment of semaglutide. Future large longer-term followup clinical trials are needed to provide more evidence about the sustainable effects and safety of GLP-1RAs compared with SGLT-2is.

---

**Katsiki N et al., 2020 [67].**

Fixed-dose combination of empagliflozin and linagliptin for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis

**Fragestellung**

The present meta-analysis evaluated the efficacy and safety of empagliflozin + linagliptin combination compared with either monotherapy.

**Methodik**

Population:

- patients with T2DM aged  $\geq 18$  years

Intervention:

empagliflozin + linagliptin

Komparator:

- Either drug alone (empagliflozin or linagliptin)

Endpunkte:

- change in FPG, HBA1c, weight, BMI, SBP and DBP

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, CINAHL, PsycINFO and Cochrane CENTRAL,
- until October 20, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool for randomized trials

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- six RCTs (n = 2857 patients)

Charakteristika der Population:

- The studies altogether enrolled 2,857 patients with T2DM aged  $\geq 18$  years on diet + exercise  $\pm$  metformin.
- Across all studies, the mean age of the patients ranged from 54.6 to 59.9 years, 39.7% of the participants were women and 47.6% had been diagnosed over 5 years prior to their enrolment in the RCTs. Empagliflozin + linagliptin combination was administered as a fixed-dose regimen (in 2 trials) or free combination (in 4 trials).

## Qualität der Studien:

**Supplementary Table 2.** Quality of bias assessment of the included studies according to the Cochrane guidelines.

| First Author, Year of Publication | Random Sequence Generation | Allocation Concealment | Selective Reporting | Blinding of Participants and Personnel | Blinding of Outcome Assessment | Incomplete Outcome Data | Other Bias |
|-----------------------------------|----------------------------|------------------------|---------------------|--|--------------------------------|-------------------------|------------|
| Søfteland 2017                    | L                          | L                      | L                   | H                                      | L                              | H                       | L          |
| Kawamori 2017                     | L                          | L                      | L                   | L                                      | L                              | L                       | L          |
| Kaku 2019                         | L                          | H                      | L                   | L                                      | L                              | L                       | L          |
| Tinahones 2017                    | L                          | L                      | L                   | L                                      | L                              | L                       | H          |
| Lewin 2015                        | L                          | L                      | L                   | L                                      | L                              | H                       | L          |
| DeFronzo 2015                     | L                          | L                      | L                   | L                                      | L                              | L                       | L          |

L, low risk of bias; H, high risk of bias; U, unclear risk of bias.

## Studienergebnisse:

- Significantly higher reductions in HbA1c, body weight and fasting plasma glucose (FPG) were observed with the combination therapy (either empagliflozin 10 mg + linagliptin 5 mg or empagliflozin 25 mg + linagliptin 5 mg) compared with linagliptin 5 mg over 24 weeks.
- Furthermore, HbA1c and FPG were significantly more decreased with the combination (either empagliflozin 10 mg + linagliptin 5 mg or empagliflozin 25 mg + linagliptin 5 mg) compared with empagliflozin (10 or 25 mg) monotherapy; body weight was lowered equally.
- Patients with T2DM on combination therapy had a significantly greater likelihood of attaining HbA1c <7% over 24 weeks than those on monotherapies.
- In relation to blood pressure (BP), with empagliflozin 10 mg + linagliptin 5 mg systolic BP was lower than with linagliptin 5 mg, but the difference fell just short of statistical significance ( $P = 0.084$ , Table 1), probably because of the rather large heterogeneity ( $I^2 = 61\%$ ).
- Furthermore, no differences were found in adverse events between the combination and monotherapy groups. The findings were robust to leave-one-out sensitivity analyses.

**TABLE 1** Pooled results comparing empagliflozin + linagliptin fixed dose combination with linagliptin or empagliflozin monotherapies over 24 weeks

| Outcomes  | Summary of studies    | Empagliflozin 10 mg + linagliptin 5 mg vs. linagliptin 5 mg  | Empagliflozin 25 mg + linagliptin 5 mg vs. linagliptin 5 mg  | Empagliflozin 10 mg + linagliptin 5 mg vs. empagliflozin 10 mg | Empagliflozin 25 mg + linagliptin 5 mg vs. empagliflozin 25 mg |
|---|-----------------------|--|--|--|--|
| HbA1c (%)   | No. of studies pooled | 4  | 3  | 4  | 3  |
|   | Sample size           | 561/462  | 378/371  | 500/505  | 379/380  |
|   | WMD (95% CI)          | [-0.72 (-1.04, -0.40),<br>P < 0.001; I <sup>2</sup> = 90.0%] | [-0.52 (-0.68, -0.37),<br>P < 0.001; I <sup>2</sup> = 43.0%] | [-0.50 (-0.73, -0.26),<br>P < 0.001; I <sup>2</sup> = 85.4%]   | [-0.40 (-0.66, -0.14),<br>P < 0.001; I <sup>2</sup> = 82.2%]   |
| Percentage of patients with HbA1c ≥7% at baseline who achieve HbA1c <7% | No. of studies pooled | 4  | 3  | 4  | 3  |
|   | Sample size           | 561/462  | 378/371  | 500/505  | 379/380  |
|   | OR (95% CI)           | [3.89 (2.79, 5.41),<br>P < 0.001; I <sup>2</sup> = 0.0%]     | [3.20 (2.25, 4.55),<br>P < 0.001; I <sup>2</sup> = 0.0%]     | [3.70 (2.58, 5.32),<br>P < 0.001; I <sup>2</sup> = 0.0%]       | [3.18 (1.81, 5.59),<br>P < 0.001; I <sup>2</sup> = 58.9%]      |
| Weight (kg)   | No. of studies pooled | 4  | 3  | 3  | 3  |
|   | Sample size           | 561/462  | 378/371  | 393/397  | 379/380  |
|   | WMD (95% CI)          | [-2.08 (-2.62, -1.53),<br>P < 0.001; I <sup>2</sup> = 55.7%] | [-1.96 (-2.59, -1.33),<br>P < 0.001; I <sup>2</sup> = 37.4%] | [0.07 (-0.57, 0.71),<br>P = 0.826; I <sup>2</sup> = 43.1%]     | [0.00 (-0.47, 0.48),<br>I <sup>2</sup> = 43.1%]                |
| Fasting plasma glucose (mmol/L)   | No. of studies pooled | 4  | 3  | 4  | 3  |
|   | Sample size           | 561/462  | 378/371  | 500/505  | 379/380  |
|   | WMD (95% CI)          | [-1.60 (-2.21, -1.00),<br>P < 0.001; I <sup>2</sup> = 88.1%] | [-1.52 (-2.02, -1.02),<br>P < 0.001; I <sup>2</sup> = 74.7%] | [-0.60 (-0.78, -0.41),<br>P < 0.001; I <sup>2</sup> = 0.0%]    | [-0.54 (-0.93, -0.15),<br>P < 0.001; I <sup>2</sup> = 61.5%]   |
| Systolic blood pressure (mmHg)  | No. of studies pooled | 2  | — <sup>a</sup>   | 2  | — <sup>a</sup>   |
|   | Sample size           | 291/201  |  | 229/231  |  |
|   | WMD (95% CI)          | [-3.02 (-6.45, 0.41),<br>P = 0.084; I <sup>2</sup> = 61.0%]  |  | [-1.24 (-3.26, 0.78),<br>P = 0.230; I <sup>2</sup> = 0.0%]     |  |
| Diastolic blood pressure (mmHg)   | No. of studies pooled | 2  | — <sup>a</sup>   | 2  | — <sup>a</sup>   |
|   | Sample size           | 291/201  |  | 229/231  |  |
|   | WMD (95% CI)          | [-0.67 (-2.04, 0.69),<br>P = 0.333; I <sup>2</sup> = 0.0%]   |  | [-1.30 (-2.60, 0.00),<br>P = 0.051; I <sup>2</sup> = 0.0%]     |  |
| All adverse events (%)  | No. of studies pooled | 4  | 3  | 4  | 3  |
|   | Sample size           | 565/466  | 380/373  | 500/505  | 382/387  |
|   | RR (95% CI)           | [0.93 (0.84, 1.03),<br>P = 0.163; I <sup>2</sup> = 24.5%]    | [0.96 (0.80, 1.14),<br>P = 0.610; I <sup>2</sup> = 70.2%]    | [0.91 (0.84, 1.00),<br>P = 0.038; I <sup>2</sup> = 0.0]        | [1.02 (0.92, 1.13),<br>P = 0.779; I <sup>2</sup> = 14.2%]      |
| Drug-related adverse events (%)   | No. of studies pooled | 4  | 3  | 4  | 3  |
|   | Sample size           | 565/466  | 380/373  | 500/505  | 382/387  |
|   | RR (95% CI)           | [1.48 (0.79, 2.77),<br>P = 0.223; I <sup>2</sup> = 57.2%]    | [1.41 (0.96, 2.08),<br>P = 0.083; I <sup>2</sup> = 0.0%]     | [0.95 (0.69, 1.30),<br>P = 0.732; I <sup>2</sup> = 0.0%]       | [1.01 (0.67, 1.50),<br>P = 0.980; I <sup>2</sup> = 27.9%]      |
| Adverse events leading to discontinuation (%)                           | No. of studies pooled | 4  | 3  | 1.034  | 3  |
|   | Sample size           | 565/466  | 380/373  | 500/505  | 382/387  |
|   | RR (95% CI)           | [1.28 (0.47, 3.46),<br>P = 0.632; I <sup>2</sup> = 16.0%]    | [1.15 (0.22, 5.94),<br>P = 0.864; I <sup>2</sup> = 52.9%]    | [0.69 (0.30, 1.55),<br>P = 0.362; I <sup>2</sup> = 29.7%]      | [1.26 (0.59, 2.69),<br>P = 0.554; I <sup>2</sup> = 0.0%]       |



|                             |                       |  |  |  |   |
|-----------------------------|-----------------------|--|--|--|---|
| Confirmed hypoglycaemia (%) | No. of studies pooled | 4  | 3  | 4  | 3   |
|                             | Sample size           | 565/466  | 380/373  | 500/505  | 382/387   |
|                             | RR (95% CI)           | [0.55 (0.17, 1.83),<br>P = 0.331; I <sup>2</sup> = 0.0%] | [1.54 (0.50, 4.70),<br>P = 0.452; I <sup>2</sup> = 0.0%] | [0.83 (0.22, 3.12),<br>P = 0.629; I <sup>2</sup> = 0.0%] | [0.71 (0.25, 2.06),<br>P = 0.530; I <sup>2</sup> = 0.0%]  |
| Urinary tract infections    | No. of studies pooled | 4  | 3  | 4  | 3   |
|                             | Sample size           | 565/466  | 380/373  | 500/505  | 382/387   |
|                             | RR (95% CI)           | [1.04 (0.69, 3.47),<br>P = 0.866; I <sup>2</sup> = 0.0%] | [0.87 (0.53, 1.43),<br>P = 0.584; I <sup>2</sup> = 3.8%] | [0.96 (0.66, 1.40),<br>P = 0.841; I <sup>2</sup> = 0.0%] | [1.11 (0.72, 1.71),<br>I <sup>2</sup> = 13.6%]            |
| Genital infections          | No. of studies pooled | 4  | 3  | 4  | 3   |
|                             | Sample size           | 565/466  | 380/373  | 500/505  | 382/387   |
|                             | RR (95% CI)           | [1.53 (0.68, 1.56),<br>P = 0.306; I <sup>2</sup> = 0.0%] | [1.73 (0.77, 3.92),<br>P = 0.186; I <sup>2</sup> = 0.0%] | [0.74 (0.40, 1.38),<br>P = 0.342; I <sup>2</sup> = 0.0%] | [0.51 (0.18, 1.48),<br>P = 0.216; I <sup>2</sup> = 58.2%] |

Abbreviations: CI, confidence interval; HbA1c, glycated haemoglobin; OR, odds ratio; RR, risk ratio; WMD, weighted mean difference.

- <sup>a</sup>No pooled data (< 2 studies with available data).

### Anmerkung/Fazit der Autoren

The present meta-analysis demonstrated superior efficacy and similar safety of empagliflozin (10 or 25 mg) + linagliptin 5 mg compared with empagliflozin (10 or 25 mg) or linagliptin 5 mg monotherapies in patients with T2DM inadequately controlled with diet + exercise ± metformin, facilitating the achievement of their glycaemic control. The available FDCs of these drugs (i.e. empagliflozin 10 mg + linagliptin 5 mg, empagliflozin 25 mg + linagliptin 5 mg) can simplify drug dosing regimen, decrease pill burden and enhance treatment adherence, which might represent an important therapeutic option in routine clinical practice.



---

**Li WJ et al., 2020 [73].**

SGLT2 inhibitors and atrial fibrillation in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis of 16 randomized controlled trials.

**Fragestellung**

to pool data from all placebo-controlled RCTs that evaluated AF/AFL outcomes of SGLT2 inhibitors, from which we gained more reliable assessments of the efficacy and safety of specific results overall and in relevant subgroups.

**Methodik**

Population:

- Patients with type 2 diabetes

Intervention:

- SGLT2 inhibitors

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- AF/AFL (the composite of new-onset and recurrent AF/AFL), all-cause mortality, HF, cerebrovascular events, and myocardial infarction, urinary tract infections, HbA1c, body weight loss, systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP).

**Recherche/Suchzeitraum:**

- PubMed, EMBASE and ClinicalTrials.gov) from their inception to January 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk-of-bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 16 trials consisting of 38,335 patients

Charakteristika der Population:

- The proportion of females ranged from 33.1% to 54.4%. Among the included studies, 12 trials
- Across all sixteen studies, the median follow-up duration was 1.8 years

Qualität der Studien:

- In 16 trials, most studies were of considerably high methodological quality, indicating minimal selection bias or implementation bias. All data were considerably complete and bias from the blinding method did not appear in any of the included studies.

Studienergebnisse:

- Incorporated data demonstrated that compared to placebo, SGLT2 inhibitors significantly reduced AF/AFL (RR: 0.76; 95% CI 0.65–0.90; p = 0.001) and all-cause mortality (RR: 0.91; 95% CI 0.83–0.99; p = 0.03).

- AF/AFL reductions were not modified by age, body weight, glycated haemoglobin (HbA1c), or systolic blood pressure (SBP) at baseline (all p-interactions > 0.3).
- SGLT2 inhibitors also significantly reduced heart failure events (RR: 0.73; 95% CI 0.64–0.84; p < 0.00001), HbA1c (WMD: – 0.62%; 95% CI – 0.89 to – 0.34; p < 0.00001), body weight (WMD: – 2.12 kg; 95% CI – 2.91 to – 1.34; p < 0.00001), SBP (WMD: – 3.34 mmHg; 95% CI – 4.12 to – 2.56; p < 0.00001), and diastolic blood pressure (DBP) (WMD: – 1.11 mmHg; 95% CI – 1.62 to – 0.60; p < 0.0001).
- Of note, cerebrovascular events and myocardial infarction did not increase in patients taking SGLT2 inhibitors.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Overall, the pleiotropic effects of SGLT2 inhibitors have a great benefit of reducing AF/AFL and all-cause mortality events in a broad type 2 diabetes population, regardless of baseline characteristics including age, HbA1c, systolic blood pressure and body weight.

---

### **Liu J, et. al., 2020 [76].**

Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

#### **Fragestellung**

to assess the effects of sodium-glucoseco-transporter-2 (SGLT2) inhibitors on diabetic ketoacidosis (DKA) in patients with type 2 diabetes.

#### **Methodik**

##### Population:

- adult patients with type 2 diabetes

##### Intervention/Komparator:

- SGLT2 inhibitor against no additional treatment, placebo or active antidiabetic drugs

##### Endpunkte:

- Events of DKA

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and ClinicalTrials.gov from inception to 13 June 2019

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk-of-bias (RoB 2) tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 39 RCTs enrolling 60 580 patients

##### Charakteristika der Population:

- The length of follow-up ranged from 12 to 218.4 weeks (median 28 weeks), the mean age of patients ranged from 52.6 to 69.6 years, mean BMI from 24.8 to 35.6 kg/m<sup>2</sup>, mean baseline HbA1c from 6.9% (52 mmol/mol) to 9.3% (78 mmol/mol), mean FPG from 5.0 to 17.9 mmol/L and mean duration of diabetes from 1.0 to 15.9 years across trials

#### Qualität der Studien:

- All trials adequately generated their randomization sequence, but one did not report the concealed allocation, and no trials suggested a problem with the randomization process. Among 39 trials, 37 (94.9%) blinded patients and caregivers, the other two open-label trials suggested judgements of “some concerns”. Twenty-one (53.8%) trials had infrequent missing outcome data. All trials were free of bias in measurement of outcomes and in selection reporting. The baseline characteristics were generally balanced between treatment and control groups in each trial.

#### Studienergebnisse:

- SGLT2 inhibitors were statistically associated with an increased risk of DKA versus control (SGLT2 inhibitors: 62/34 961 [0.18%] vs. control: 23/25 211 [0.09%], Peto odds ratio [OR] 2.13, 95% confidence interval [CI] 1.38 to 3.27, I<sup>2</sup> = 8%; RD 1.7 more events, 95% CI 0.6 more to 3.4 more events per 1000 over 5 years; high-quality evidence).
- Sensitivity analyses showed similar results. The subgroup analyses by mean age (interaction P = 0 .02) and length of follow-up (interaction P = 0 .03) showed a larger relative effect among older patients (aged ≥60 years) and those with longer use of SGLT2 inhibitors (>52 weeks).

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, our study shows that SGLT2 inhibitors increase the risk of DKA in patients with type 2 diabetes with high-quality evidence. Although this drug-related DKA is probably rare and non-fatal, patients taking SGLT2 inhibitors should be fully aware of this risk, especially older patients and those with long-term use of SGLT2 inhibitors. Further real-world surveillance of DKA in patients receiving these drugs is warranted to identify those at higher risk.

---

#### **Mantsiou C et al., 2020 [81].**

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors as combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis

#### **Fragestellung**

To evaluate the efficacy and safety of combination therapy with a GLP-1RA and an SGLT2i in patients with type 2 diabetes

#### **Methodik**

##### Population:

- adults with type 2 diabetes

##### Intervention:

- combination of a GLP-1RA and an SGLT2i (GLP-1RA/SGLT2i)

##### Komparator:

- placebo or an active control (including individual GLP-1RAs or SGLT2is)

#### Endpunkte:

- HbA1c, body weight, systolic blood pressure, diastolic blood pressure and estimated glomerular filtration rate (eGFR)
- all-cause mortality and cardiovascular mortality, and the numbers of patients who experienced at least one event of severe hypoglycaemia (as defined in each study), myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE and the Cochrane library up to 2 December 2019

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- revised Cochrane Collaboration's Risk of Bias Tool version 2.0 for change in HbA1c, body weight and systolic blood pressure
- GRADE) approach to rate the certainty of evidence in effect estimates for the three aforementioned outcomes

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 trials

#### Charakteristika der Studien/Population:

##### Comparisons

- 3 studies evaluated the combination of GLP-1RA/SGLT2i as simultaneous initiation therapy versus isolated GLP-1RA and SGLT2i.
- 3 studies compared a GLP-1RA with placebo as add-on therapy in patients already treated with an SGLT2i,
- 1 study was a post hoc subgroup analysis of the CANVAS (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study) trial programme comparing an SGLT2i with placebo as add-on therapy in patients already treated with a GLP-1RA.

##### Population

- In all RCTs, patients continued receiving their background antidiabetic treatment, which was mostly metformin or metformin plus a sulphonylurea.
- Across the included trials, mean baseline HbA1c ranged from 8.0% to 8.2% in all studies, except for the DURATION-8 trial, in which mean HbA1c at baseline was 9.3%.
- Mean body weight, body mass index and systolic blood pressure at baseline ranged from 90.9 to 91.7 kg, 31.9 to 37.4 kg/m<sup>2</sup> and 127.9 to 136.7 mmHg, respectively.
- Across all trials, mean participant's age ranged from 52.3 to 61.0 years

#### Qualität der Studien:

Overall risk of bias for change in HbA1c was deemed to be of some concern in three studies and low in four studies. .

#### GRADE Assessment:

Supplementary table S3. Summary of GRADE assessment.

| Outcome                 | Comparator | Risk of Bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Publication bias | Overall  |
|-------------------------|------------|--------------|---------------|--------------|-------------|------------------|----------|
| HbA <sub>1c</sub>       | GLP-1 RA   | serious      | very serious  | serious      | not serious | undetected       | very low |
|                         | SGLT2i     | serious      | very serious  | serious      | not serious | undetected       | very low |
| Body weight             | GLP-1 RA   | serious      | serious       | serious      | not serious | undetected       | very low |
|                         | SGLT2i     | serious      | very serious  | serious      | not serious | undetected       | very low |
| Systolic blood pressure | GLP-1 RA   | serious      | serious       | serious      | not serious | undetected       | very low |
|                         | SGLT2i     | serious      | very serious  | serious      | not serious | undetected       | very low |

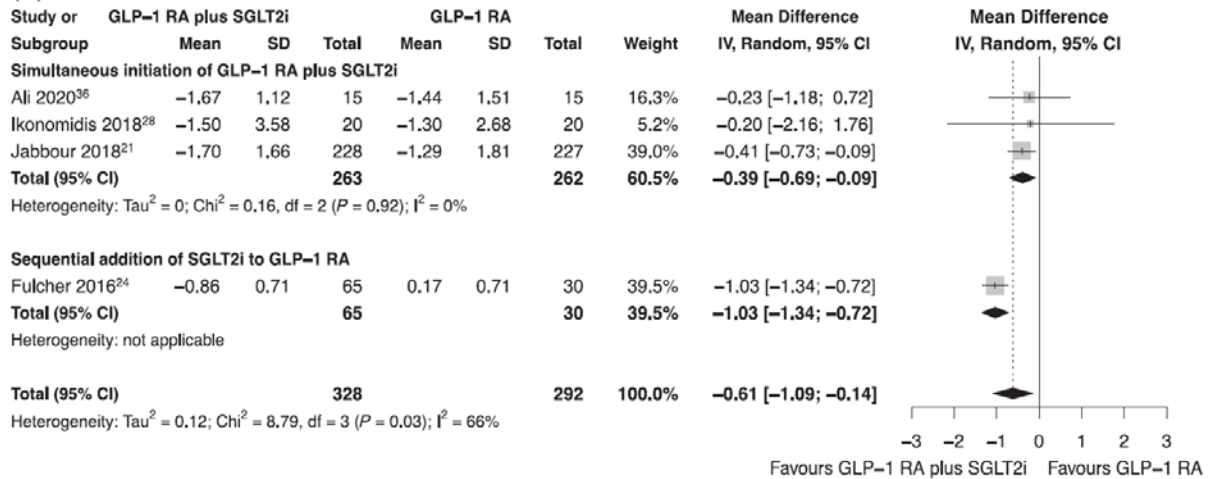
Abbreviations: GLP-1 RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation; HbA<sub>1c</sub>, glycated hemoglobin; SGLT2i, sodium glucose co-transporter 2 inhibitor.

### Studienergebnisse:

#### Change from baseline in HbA<sub>1c</sub> (%)

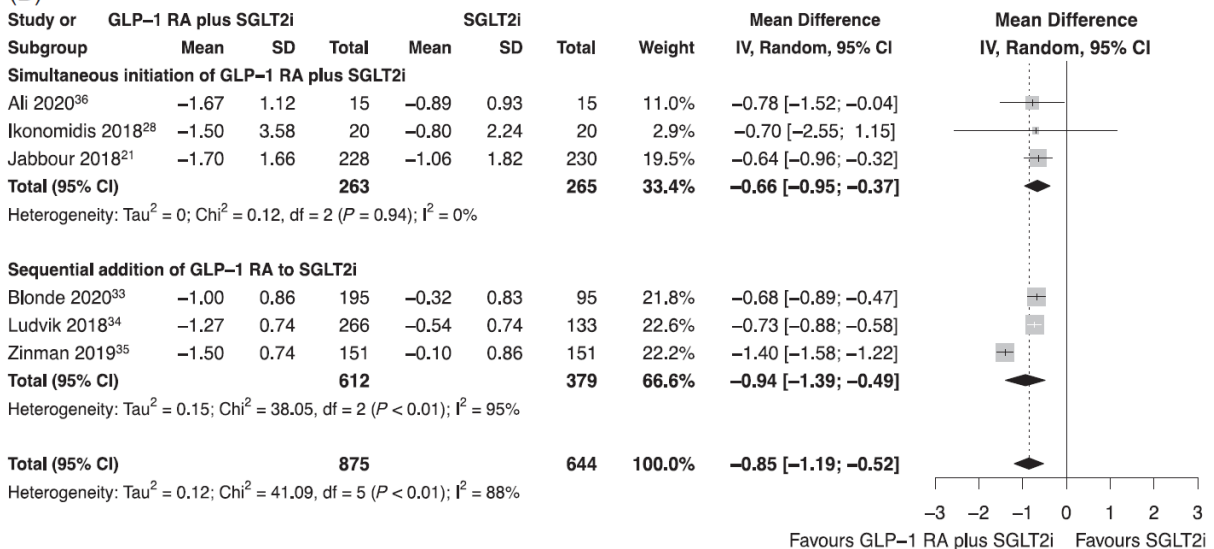
#### GLP-1RA/SGLT2i vs GLP-1RA:

(A)



#### GLP-1RA/SGLT2i vs SGLT2i.:

(B)



#### Severe hypoglycaemia

- Combination treatment with GLP-1RA /SGLT2i did not increase the incidence of severe hypoglycaemia compared with
  - GLP-1RA (OR = 1.38, 95% CI 0.14 to 13.14, I<sup>2</sup> = 0%, three studies) or
  - SGLT2i (OR = 2.39, 95% CI 0.47 to 12.27, I<sup>2</sup> = 0%, five studies)

#### *Mortality and cardiovascular outcomes*

**Supplementary table S5.** Effect of GLP-1 RA plus SGLT2i on incidence of all-cause mortality, cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke compared to GLP-1 RA and SGLT2i.

| Outcome                               | Comparator | Studies contributing data, n | Participants analyzed, n |            | Participants with outcome, n |            | Overall effect estimate, OR (95% CI) | I <sup>2</sup> , % |
|---------------------------------------|------------|------------------------------|--------------------------|------------|------------------------------|------------|--------------------------------------|--------------------|
|                                       |            |                              | GLP-1 RA plus SGLT2i     | Comparator | GLP-1 RA plus SGLT2i         | Comparator |                                      |                    |
| Incidence of all-cause mortality      | GLP-1 RA   | 3                            | 311                      | 275        | 3                            | 1          | 1.98 (0.33; 11.85)                   | 0                  |
|                                       | SGLT2i     | 5                            | 881                      | 639        | 5                            | 2          | 1.51 (0.40; 5.68)                    | 0                  |
| Incidence of cardiovascular mortality | GLP-1 RA   | 3                            | 311                      | 275        | 1                            | 1          | 1.00 (0.13; 7.42)                    | 0                  |
|                                       | SGLT2i     | 5                            | 881                      | 639        | 1                            | 1          | 1.00 (0.19; 5.16)                    | 0                  |
| Incidence of myocardial infarction    | GLP-1 RA   | 2                            | 246                      | 245        | 0                            | 3          | 0.28 (0.03; 3.06)                    | 0                  |
|                                       | SGLT2i     | 4                            | 679                      | 539        | 0                            | 4          | 0.31 (0.06; 1.58)                    | 0                  |
| Incidence of stroke                   | GLP-1 RA   | 2                            | 246                      | 245        | 1                            | 1          | 1.00 (0.10; 9.73)                    | 0                  |
|                                       | SGLT2i     | 4                            | 679                      | 539        | 2                            | 2          | 0.97 (0.20; 4.82)                    | 0                  |

Abbreviations: CI, confidence interval; GLP-1 RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; OR, odds ratio; SGLT2i, sodium glucose co-transporter 2 inhibitor.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, based on data from a limited number of RCTs, combination therapy with a GLP-1RA and an SGLT2i seems to reduce HbA1c and systolic blood pressure without increasing the risk of severe hypoglycaemia compared with either GLP-1RA or SGLT2i alone. Combination therapy with GLP-1RA/SGLT2i can also reduce body weight compared with either GLP-1RA or SGLT2i in the short term, while long-term data from one trial suggest that combination therapy was similar to SGLT2i in terms of body weight reduction. Currently, the available research evidence does not allow for a valid assessment of the long-term effectiveness, effect on cardiovascular outcomes or differences between types of GLP-1RA/SGLT2i combinations.

#### *Kommentare zum Review*

- Für den Vergleich von GLP-1RA/SGLT2i vs SGLT2i siehe auch SR von
  - Castellana M et al. 2019 [8],
  - Patoulas et al. 2019 [95]
 welche zur gleichen Schlussfolgerung kommen.

---

**Zhang X et al., 2020 [113].**

Long-term renal outcomes associated with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis.

**Fragestellung**

to investigate the renal outcomes associated with SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (T2DM) in the long term.

**Methodik**

Population:

- Adult patients with T2DM

Intervention/Komparator:

- SGLT2 inhibitors with placebo or other kinds of anti-diabetic treatments

Endpunkte:

- Renal outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and ClinicalTrials.gov up to August 2, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 39 studies involving 35 trials. The total number of participants was 60 656, ranging from 180 to 17 160 across different trials

Charakteristika der Population:

- The mean age of patients in all trials included was over 50 years old. Large proportion of participants was obese according to the relatively high BMI (>28 kg/m<sup>2</sup>) in most studies. All patients were previously diagnosed with T2DM and most patients received background anti-diabetic medications except for the intervention therapies. Four trials included patients with impaired renal function

Qualität der Studien:

- Most trials were rated at low risk of bias for all items assessed. All trials were RCTs, but the process of random sequence generation, allocation concealment, and blinding were not clearly described in several trials. The interventions were slightly adjusted in the early phase in one trial.

Studienergebnisse:

- Compared with placebo or other anti-diabetic medications, SGLT2 inhibitors were associated with significant lower incidence of composite renal outcome and acute renal failure or injury in patients with T2DM.
- The risk of progression of albuminuria also appeared to be decreased.
- No significant changes of estimated glomerular filtration rate levels or urine albumin-creatinine ratios were found in patients receiving SGLT2 inhibitors.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, this meta-analysis indicated overall renal safety and beneficial effects of SGLT2 inhibitors in patients with T2DM in the long term. Future trials and real-world studies are warranted to further clarify the renal effects of SGLT2 inhibitors, both in the general population with T2DM and in patients with T2DM and CKD.

---

### **Zhou Y et al., 2020 [117].**

Meta-analysis on the efficacy and safety of SGLT2 inhibitors and incretin based agents combination therapy vs. SGLT2i alone or add-on to metformin in type 2 diabetes

#### **Fragestellung**

determine whether sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2is) and incretin-based agents combination therapy produces more benefits than SGLT2is alone in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

#### **Methodik**

##### Population:

- drug-naive or metformin failure patients with T2DM

##### Intervention:

- SGLT2is plus incretin-based agents (SGLT2is/DPP4is or SGLT2is/GLP-1RAs)

##### Komparator:

- SGLT2is alone or plus placebo

##### Endpunkte:

- Primary outcome: change in HbA1c from baseline.
- Secondary outcomes: change in body weight and SBP from baseline, and the incidence of AEs including genital infection, urinary tract infection (UTI), gastrointestinal disorder, and hypoglycemia.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane Library
- Until February 2019

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk-of-bias assessment tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 articles with 7350 participants

##### Charakteristika der Population:

- Five studies compared the simultaneous combination of SGLT2is and DPP4is versus SGLT2is in drug-naive or metformin failure patients, while the other eight studies compared the addition of incretin-based agents with a placebo as add-on therapy in patients inadequately controlled with SGLT2is. Overall, there were four combined types of SGLT2is/DPP4is (Canagliflozin/Teneligliptin, Dapagliflozin/Saxagliptin, Empagliflozin/



Linagliptin, and Ertugliflozin/Sitagliptin), and three types of SGLT2is/ GLP-1RAs (Dapagliflozin/Exenatide, SGLT2is/Dulaglutide, and SGLT2is/Semaglutide). In articles including the same patients as a part of an extension period, we only included the most complete or longest follow-up data to avoid duplicating results.

•

### Qualität der Studien:

3

|   | Zinnman 2019 | Wieland 2018 | Tinahones 2017 | Rosenstock 2015 | Pralley 2018 | Matthaei 2016 | Ludvik 2018 | Lewin 2015 | Kaku 2019 | Kadowaki 2018 | Jabbour 2018 | Forsl 2017 | DeFronzo 2015 |  |
|---|--------------|--------------|----------------|-----------------|--------------|---------------|-------------|------------|-----------|---------------|--------------|------------|---------------|--|
| Random sequence generation (selection bias)               | +            | +            | +              | +               | +            | +             | +           | +          | +         | +             | +            | +          | +             |  |
| Allocation concealment (selection bias)                   | +            | ?            | ?              | +               | +            | ?             | +           | ?          | ?         | ?             | +            | ?          | ?             |  |
| Blinding of participants and personnel (performance bias) | +            | +            | +              | +               | +            | +             | +           | +          | +         | +             | +            | +          | +             |  |
| Blinding of outcome assessment (detection bias)           | +            | +            | +              | +               | +            | +             | +           | +          | +         | +             | +            | +          | +             |  |
| Incomplete outcome data (attrition bias)                  | +            | +            | +              | +               | +            | +             | +           | +          | +         | +             | +            | +          | +             |  |
| Selective reporting (reporting bias)                      | +            | +            | +              | +               | +            | +             | +           | +          | +         | +             | +            | +          | +             |  |
| Other bias  | +            | +            | +              | +               | +            | +             | +           | +          | +         | +             | +            | +          | +             |  |

•

### Studienergebnisse:

- Combination with SGLT2is and DPP4is
  - A total of nine RCTs comparing SGLT2is/DPP4is with SGLT2is were included.
  - Results showed that compared with SGLT2is alone, SGLT2is/DPP4is further reduced HbA1c by 0.47% (95% CI, 0.58%-0.37%), without significant difference in body weight or SBP change.
  - In aspect of safety profile, the increased incidence of genital infection seen with SGLT2is is significantly attenuated with DPP4is combination (RR, 0.73; 95% CI, 0.54-0.97), while no significant differences were detected concerning AEs related to UTI or hypoglycemia with SGLT2is/DPP4is versus SGLT2is.
- Combination with SGLT2is and GLP-RAs
  - Results comparing SGLT2is/GLP-1RAs with SGLT2is showed that combination with GLP-1RAs further reduced HbA1c by 0.80% (WMD, -0.8%; 95% CI, -1.14% to -0.45%), body weight by 1.46 kg (WMD, -1.46; 95% CI, -2.38 to -0.54 kg), SBP by 2.88 mmHg (WMD, -2.88; 95% CI, -4.52 to -1.25 mmHg).
  - In aspect of safety profile, SGLT2is/GLP-1RAs together did not change the risk for genital infection, UTI or hypoglycemia, but significantly increased the risk for gastrointestinal disorders than SGLT2is alone (RR, 1.66; 95% CI, 1.14-2.47)

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, combination with SGLT2is and incretin-based agents is both efficacious and safe compared with SGLT2is alone in T2DMs. In particular, combination with GLP-1RAs shows a subadditive glucose reduction, an additive weight loss, and a super-additive SBP decrease to a larger extent than DPP4is, while combination with DPP4is ameliorates the potential risk for genital infection seen with SGLT2is.

---

**Bae JH et al., 2019 [4].**

Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.

**Fragestellung**

In this regard, we conducted this systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to investigate the effects of SGLT2 inhibitors on individual renal outcomes compared with placebo or other antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes.

**Methodik**

Population:

- Patients with Type 2 Diabetes

Intervention:

- SGLT2 inhibitors

Komparator:

- placebo or other antidiabetic drugs

Endpunkte:

- renal outcomes: changes in urine albumin-to-creatinine ratio (UACR) or eGFR, and incident microalbuminuria, macroalbuminuria, doubling of serum creatinine, renal failure, end-stage renal disease (ESRD), RRT, dialysis, or kidney transplantation

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials from inception to September 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

**Ergebnisse**

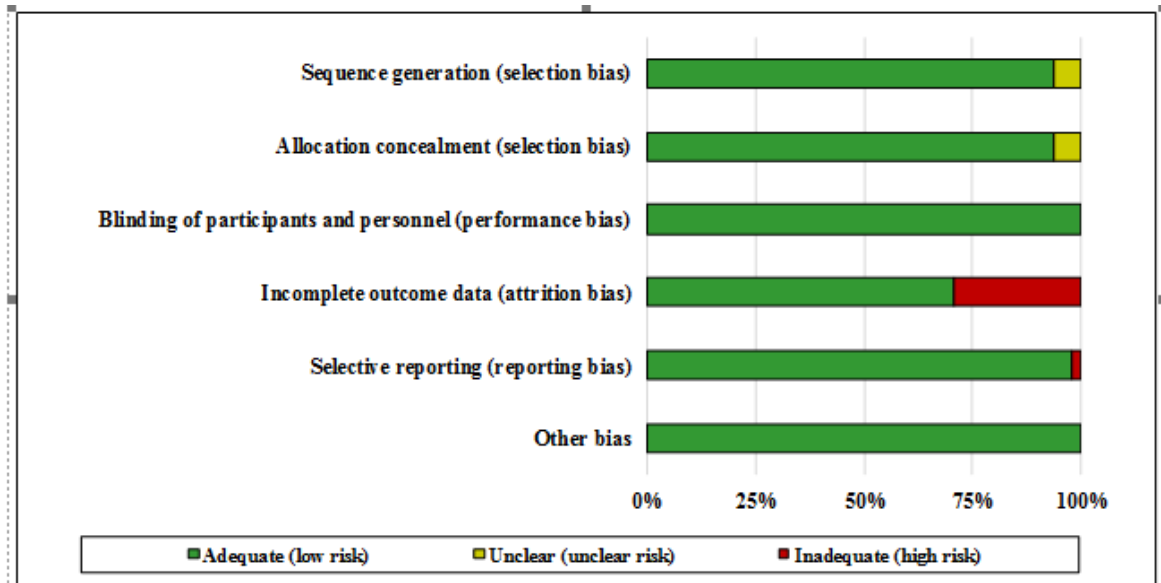
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 48 RCTs (n= 58,165 (n=34,661 in the SGLT2 inhibitor group and n=23,504 in the control group).

Charakteristika der Population:

- The number of participants in each study ranged from 114 to 10,142. Three studies had a duration of 187 to 296 weeks whereas the remaining studies had a duration ranging from 12 to 104 weeks.
- The baseline eGFR of the participants was  $\geq 55$  (or 60) mL/min/1.73 m<sup>2</sup> in 24 studies,  $\geq 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> in 14 studies,  $\geq 20$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and in 1 study. In one study, 74 of 741 participants had an eGFR of  $\geq 15$  and  $< 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> at baseline.

Qualität der Studien:



### Studienergebnisse:

#### eGFR

- The changes in eGFR were not significantly different between SGLT2 inhibitors and controls (WMD, 0.19 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; 95% CI, -0.44 to 0.82; P = 0.552) (Fig. 4A,B). The test for heterogeneity for this showed substantial heterogeneity across the studies (I<sup>2</sup> = 79.6%; P < 0.001). There was a large discrepancy noted in estimated treatment effects between fixed effect and random effects models, depending on weights given to two large trials<sup>20,22</sup>.
- SGLT2 inhibitors significantly slowed the decline in eGFR in patients with >52 weeks of treatment duration compared with controls.
- In the meta-regression, the decline in eGFR were slower in patients with a higher baseline eGFR (P = 0.116) and a longer duration of follow-up (P = 0.038)

#### ESRD

- SGLT2 inhibitors significantly reduced the risk of ESRD compared with controls (RR, 0.70; 95% CI, 0.57 to 0.87; P = 0.001) (Fig. 5D).
- The number of events was 151 of 15,212 and 194 of 10,694 participants in the SGLT2 inhibitor and control groups, respectively.
- Heterogeneity was regarded as not significant across the studies (I<sup>2</sup> = 0.1%; P = 0.433).

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Our meta-analysis demonstrated that SGLT2 inhibitors had beneficial effects on the kidney by lowering the risk of albuminuria development or progression and reducing the risk of ESRD compared with placebo or other antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes. In addition, the renoprotective effects of SGLT2 inhibitors were greater in patients with a higher UACR and GFR, and a long duration of treatment.

#### *Kommentare zum Review*

- Siehe auch: Feng C et al., 2019 [24]

---

**Chen Z et al., 2019 [11].**

Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors Compared with Sulfonylureas in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

**Fragestellung**

to collectively compare the efficacy, safety, and durability of SGLT2 inhibitors with Sulfonylureas (SUs) as second-line therapy in patients with T2DM with inadequate glycemic control on metformin.

**Methodik**

Population:

- T2DM

Intervention/Komparator:

- SGLT2 inhibitors vs. SUs add on to Metformin

Endpunkte:

- Primary outcomes: HbA1c and weight between baseline and end of intervention, and number of participants with any hypoglycemic episodes. Hypoglycemic events include documented hypoglycemia (episodes with a capillary or plasma glucose level  $\leq 3.9$  mmol/L with or without symptoms), and symptomatic hypoglycemia (episodes with clinical symptoms reported by the investigator as hypoglycemia, biochemical documentation not required).
- Secondary outcomes were as follows: changes from baseline in fasting plasma glucose (FGP), systolic and diastolic blood pressures (SBP and DBP); and incidence of genital tract infection, urinary tract infection, and serious adverse events at the end of intervention.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and Cochrane Central Register of Controlled Trials published up to 10 January 2018
- RCTs had at least 8-week follow-up periods

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs (n=4300)

Charakteristika der Population:

- Mean duration of the five trials was 96 weeks (range 12–208 weeks). Patients had a mean baseline HbA1c of 7.78% (range 7.65–7.92), mean baseline body mass index (BMI) of 30.8 kg/m<sup>2</sup> (29.8–31.5), and mean duration of diabetes of 6.5 years (5.5–7.5).
- Two trials (NCT00660907, Wan) compared dapagliflozin with SUs, one trial (NCT00968812) compared canagliflozin with a SU, one trial (NCT01167881) compared empagliflozin with a SU, and one study (NCT01999218) compared ertugliflozin with a SU.

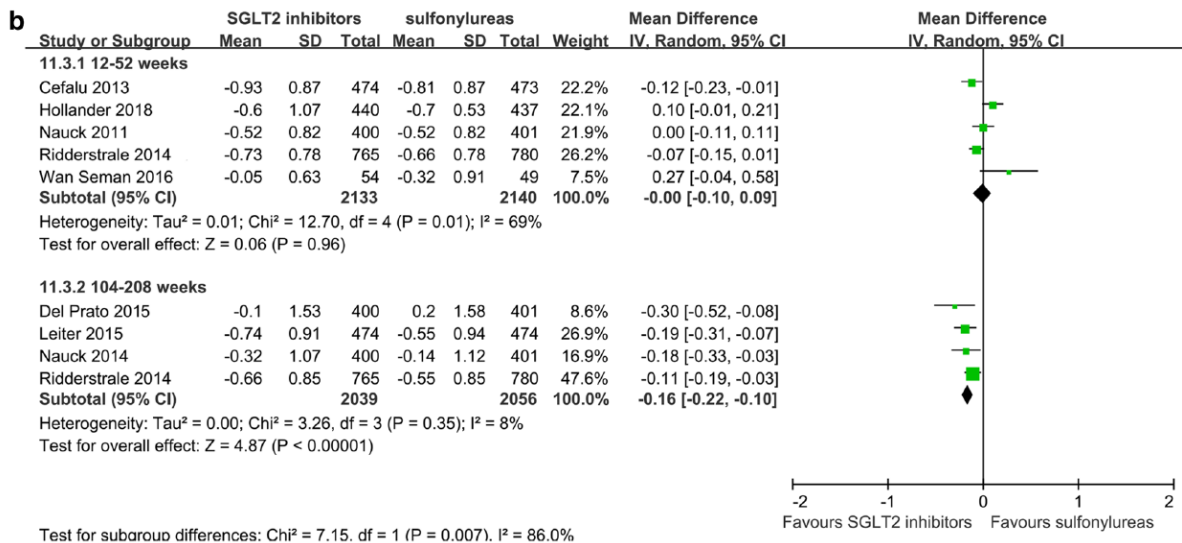
- Outcomes of three trials (NCT00660907, NCT00968812, NCT01167881) were assessed at different durations of follow-up, and two trials (NCT00968812, NCT01999218) used two doses of SGLT2 inhibitors

### Qualität der Studien:

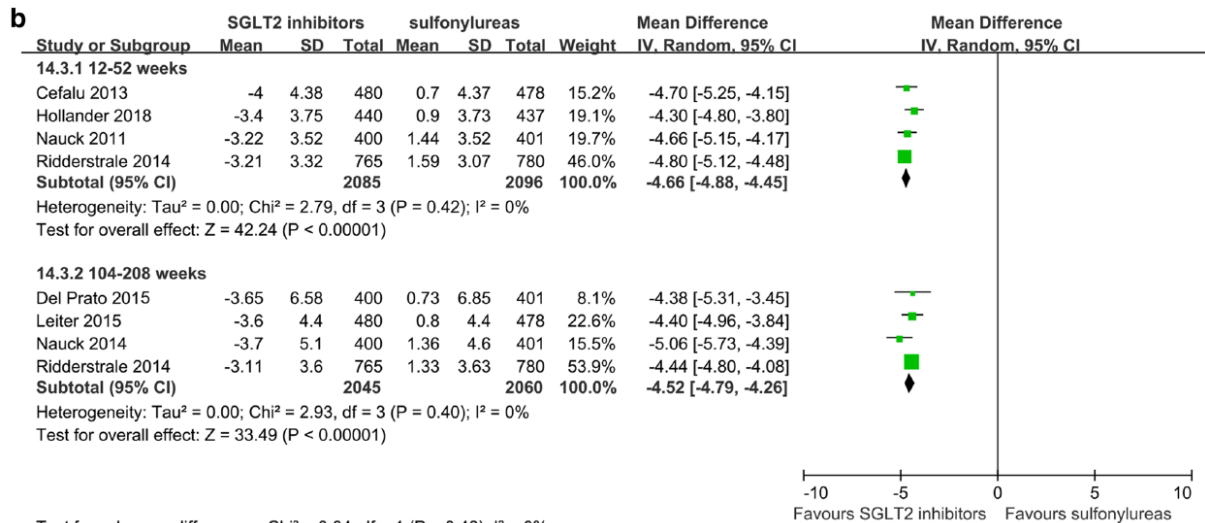
| Wan Seman 2016 | NCT01999218 | NCT01167881 | NCT00968812 | NCT00660907 |   |
|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---|
| +              | +           | +           | +           | +           | Random sequence generation (selection bias)               |
| +              | +           | +           | +           | +           | Allocation concealment (selection bias)                   |
| +              | +           | +           | +           | +           | Blinding of participants and personnel (performance bias) |
| ?              | +           | +           | +           | +           | Blinding of outcome assessment (detection bias)           |
| +              | +           | +           | +           | +           | Incomplete outcome data (attrition bias)                  |
| +              | +           | +           | +           | +           | Selective reporting (reporting bias)                      |
| +              | +           | +           | +           | +           | Other bias  |

### Studienergebnisse:

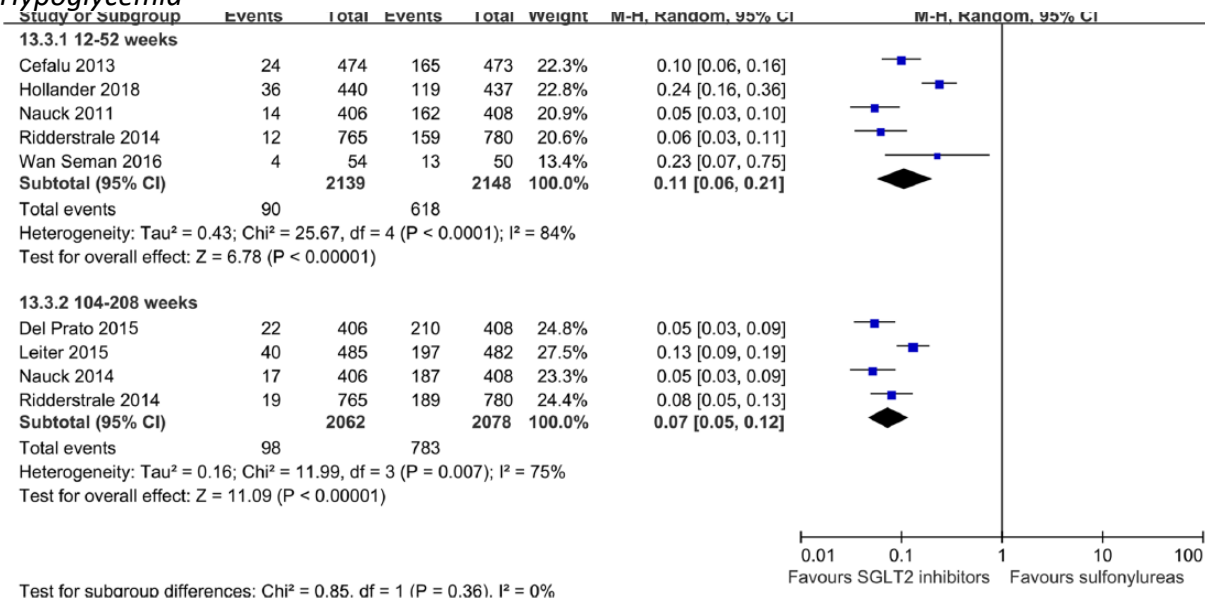
#### HbA1c



#### Weight



### Hypoglycemia



### Safety

- SGLT2 inhibitors led to greater reductions in FPG (MD - 0.53 [- 0.75, - 0.32] mmol/L, p < 0.00001), SBP (MD - 5.00 [- 5.77, - 4.22] mmHg, p < 0.00001), and DBP (MD - 2.19 [- 2.91, - 1.46] mmHg, p < 0.00001), whereas the incidence of genital tract infection (OR 5.54 [3.63, 8.45], p < 0.00001) was significantly higher after SGLT2 inhibitor treatment compared with SUs (Table 3).
- There was no significant difference in the incidence of urinary tract infection (OR 1.17 [0.96, 1.43], p = 0.12) and serious adverse events (OR 1.02 [0.69, 1.52], p = 0.92) between the two groups

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Despite similar glycemic efficacy over a relatively short term, SGLT2 inhibitors are more effective over a longer term than SUs as add-on treatment to metformin. In addition, SGLT2 inhibitors produce less hypoglycemic events and lead to greater reductions in weight and blood pressure compared with SUs. Finally, SGLT2 inhibitors appear to be well tolerated apart from genital tract infection, which is frequent but usually mild. Therefore, SGLT2 inhibitors might be effective and well tolerated second-line agents for patients with T2DM who have not achieved good glycemic control on metformin alone.

---

**Dicembrini I et al., 2019 [19].**

Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors and cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials

**Fragestellung**

to assess the effects of SGLT-2 inhibitors on the overall incidence of malignancies and on different types of cancer, summarizing the results of trials with a duration of at least 1 year.

**Methodik**

Population:

- Type 2 diabetes

Intervention:

- SGLT-2 inhibitors (ie, canagliflozin 100/300 mg, dapagliflozin 5/10 mg, empagliflozin 10/25 mg, ertugliflozin 5/15 mg, ipragliflozin 25/50 mg, luseogliflozin 2.5/5 mg and tofogliflozin 20 mg)

Komparator:

- Placebo or active control other than SGLT-2 inhibitors. Sergliflozin and remogliflozin were discontinued

Endpunkte:

- All types of cancer and several site-specific cancers (ie breast, pulmonary, gastrointestinal, hepatic, pancreatic, skin, prostate and bladder)
- Nephrolithiasis

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline up to 1 December 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

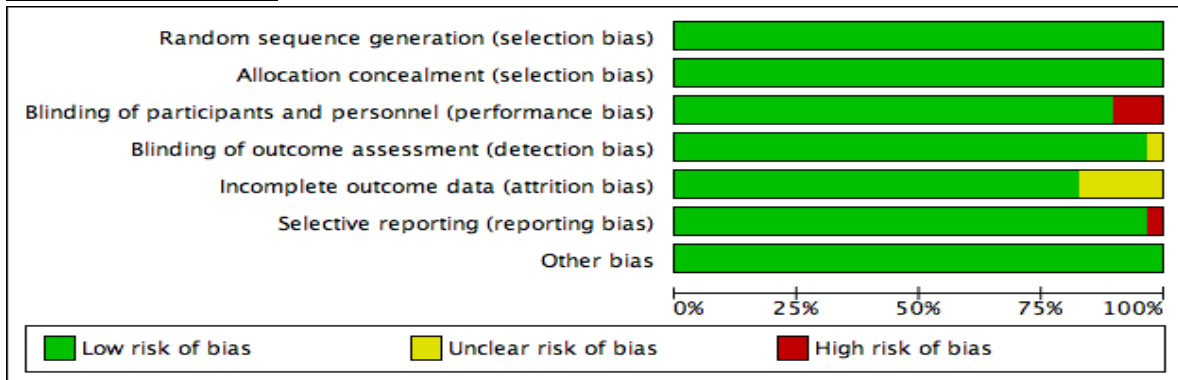
- 27 trials (n=27744)

Charakteristika der Population:

- Mean duration of treatment of 84 weeks.
- Mean age, duration of diabetes, baseline HbA1c and BMI of enrolled patients at baseline were 59.0, 8.3 years, 8.0% and 30.9 Kg/m<sup>2</sup>, respectively.



### Qualität der Studien:



### Studienergebnisse:

- Among the 1659 cases of cancer (938 and 721 in patients treated with SGLT2-is and comparators, respectively), 197 (11.9%) were prostate cancers, 121 (7.3%) were skin cancers, 107 (6.5%) were breast cancers, 126 (7.6%) were gastrointestinal tract cancers, 106 (6.4%) were bladder cancers, 88 (5.3%) were respiratory airways cancers, 36 (2.2%) were kidney cancers, 29 (1.7%) were pancreas cancers, 23 were female genital tract cancers (1.4%) and 17 (1.0%) were liver cancers.
- No difference was observed in the overall incidence of malignancies between patients allocated to SGLT-2is and those allocated to comparators (MH-OR 0.98 [0.77–1.24]), with no evidence of heterogeneity. No significant difference in the effect on overall malignancies was observed when trials with different comparators, (Figure 1) or with different SGLT- 2 inhibitors (Figure 2), were analysed separately
- No association of SGLT-2 inhibitors with nephrolithiasis was observed (MH-OR 0.85 [0.57–1.26]). I<sup>2</sup> statistics did not suggest any relevant heterogeneity.
- In subgroup analyses, risk of nephrolithiasis was 1.04 [0.51–2.13], 0.70 [0.35–1.41], 0.82 [0.43–1.60], and 1.48 [0.06–36.34], all  $p > 0.50$ , for canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, and ertugliflozin, respectively.
- When comparing SGLT-2 inhibitors with different comparators, the risk of nephrolithiasis was 0.69 [0.17–2.79], 0.87 [0.57–1.33], and 1.17 [0.06–24.66] (all  $p > 0.050$ ) versus insulin secretagogues, placebo, and metformin, respectively.
- Similarly, non between-group difference was detected in the risk of renal colic (MH-OR 0.70 [0.24–2.01]), hydronephrosis (MH-OR 1.06 [0.41–2.72]), and urinary retention (MH-OR 1.29 [0.63–2.64]);

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, available data from randomized trials do not suggest a detrimental effect of SGLT-2 inhibitors on the incidence of malignancies in general, or on the incidence of bladder cancer in particular. Further data should be collected from observational databases for a longer-term assessment.

In conclusion, based on the results of available randomized controlled trials, treatment with SGLT-2 inhibitors appears to be neither beneficial nor detrimental with respect to nephrolithiasis. The possible effects of SGLT-2 inhibitors on urinary concentrations and solubility of urate and oxalate are not sufficient to determine relevant differences in clinical outcomes.

### Kommentare zum Review

- Siehe auch: Cosentino C et al., 2019 [14]



---

**Dorsey-Trevino EG et al., 2020 [21].**

Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis

**Fragestellung**

We conducted a systematic review of randomized trials to estimate the effectiveness of SGLT-2 inhibitors on patient important outcomes—that patients perceive and value—and surrogate outcomes—laboratory parameters that are oblivious to patient’s perception—of microvascular complications in adult patients with type 2 diabetes.

**Methodik**

Population:

- adult patients with type 2 diabetes

Intervention:

- SGLT-2 inhibitors

Komparator:

- Active treatment or placebo

Endpunkte:

- end-stage renal disease (ESRD) defined as the need for continuous renal replacement therapy or renal transplant, chronic renal disease stage > II, and renal death
- diabetes-related blindness, vitreous hemorrhage, retinal detachment, severe macular edema, and retinal artery occlusion
- pain, numbness, sensory loss (touch or vibration), and quality of life, wound healing, ulcers, or limb amputation

Recherche/Suchzeitraum:

- Ovid, EMBASE, Web of Science, Scopus from each database’s inception to May 05, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

**Ergebnisse**

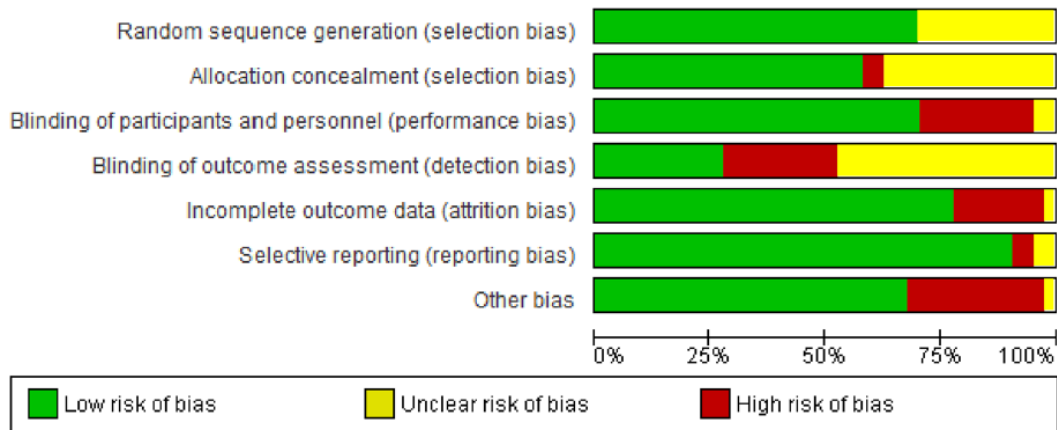
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 40 RCTs

Charakteristika der Population:

- n=57560
- duration between 8 and 208 weeks

Qualität der Studien:

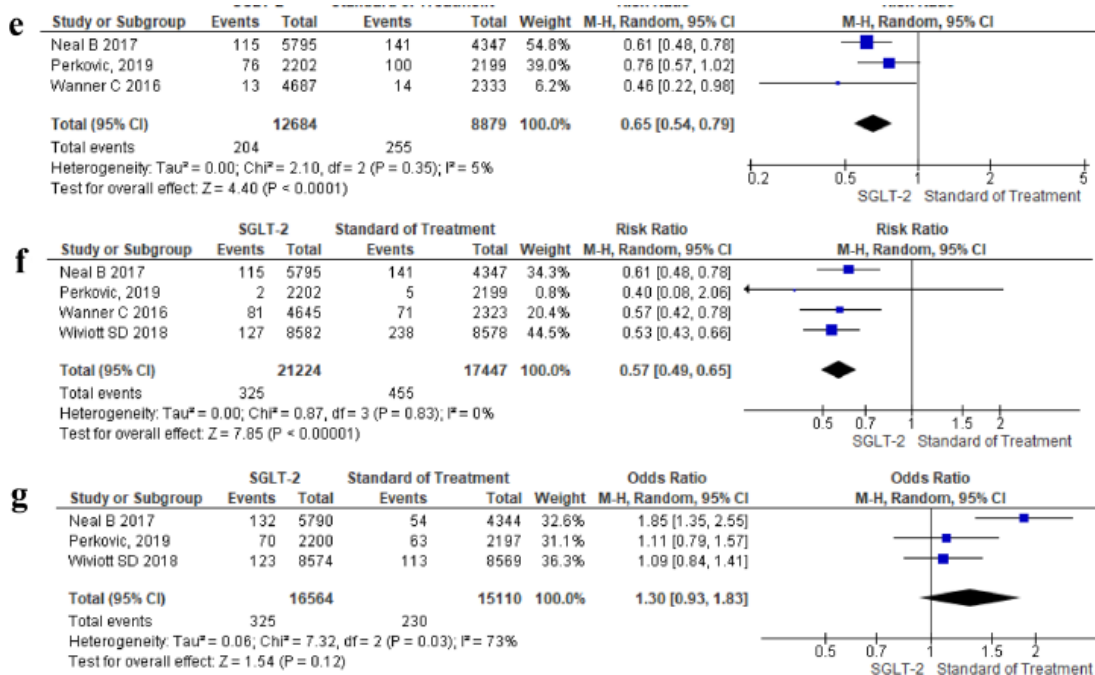


## Studienergebnisse:

### Renal microvascular outcomes

- a 35% reduction in the risk of renal replacement therapy (0.65, 95% CI 0.54–0.79 I<sup>2</sup> = 5% 3 RCTs)
- a 43% reduction of death from renal causes (0.57, 95% CI 0.49–0.65 I<sup>2</sup> = 0% 4 RCTs)

### Pooled analysis of (e) Renal-Replacement Therapy, (f) Renal Death, (g) Amputation



## Anmerkung/Fazit der Autoren

Based on limited evidence dominated by four high-quality RCTs, SGLT-2 inhibitors may reduce the risk of patient important renal outcomes. This inference is weakened by the inconsistent effect of treatment on known precursors of these outcomes, the lack of blind independent adjudication of these endpoints, and the difficulty of attributing these effects to the use of these drugs. Their effects on other microvascular outcomes remain uncertain.

---

**Giugliano D et al., 2019 [60].**

Type 2 diabetes and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis from cardiovascular outcome trials

**Fragestellung**

We performed a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) that evaluated the effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4i), glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs), and sodium glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT-2i) on heart failure (HF) risk in patients with type 2 diabetes (T2D).

**Methodik**

Population:

- T2D

Intervention/Komparator:

- add-on therapy with any DPP-4i, GLP-1RA, or SGLT-2i with placebo

Endpunkte:

- hospitalization for HF, MACE (cardiovascular mortality, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, the Cochrane Database of Systematic Reviews, and ClinicalTrials. Gov on 10 November 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

**Ergebnisse**

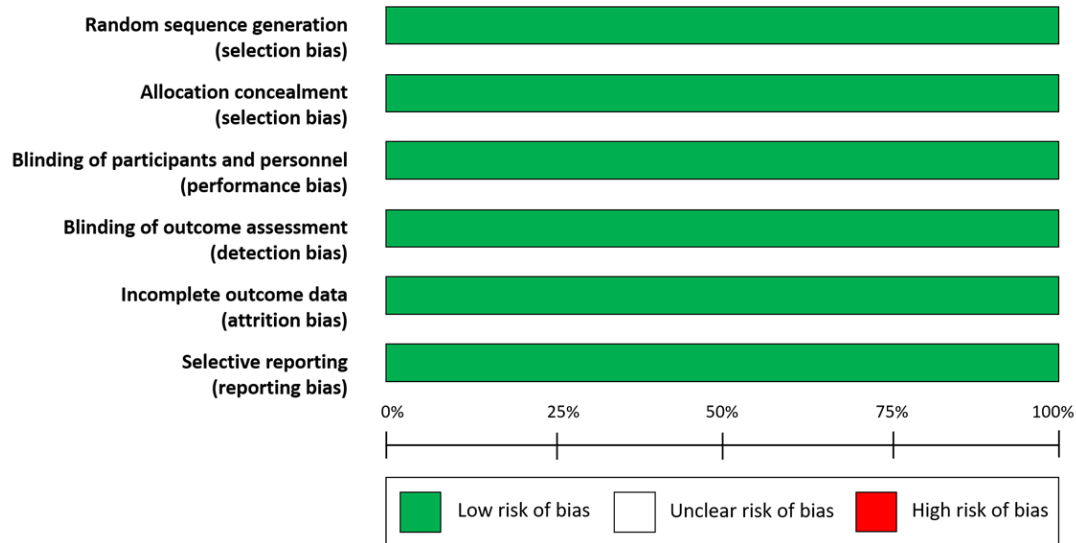
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 RCTs (n=120765)

Charakteristika der Population:

- The participants were all patients with T2D (>18 years old).
- All trials were multinational and sponsored by industry. The trials have been published between 2013 and 2018, with 3 studies published in 2018. All trials were of parallel-group double-blind design, and their mean duration ranged from 1.5 to 4.2 years.
- The baseline HbA1c level ranged from 7.3% to 8.7%, but was almost identical between groups (drug vs placebo) within the same trial.
- The populations studied ranged in size from 3297 (SUSTAIN-6) to 17,160 (DECLARE) and were of similar age (range: 60–66 years).

### Qualität der Studien:



### Studienergebnisse:

| Outcome                    | Trials (n) | Estimate (HR) | 95% CI    | P value | I <sup>2</sup> (%) | P value<br>Q test |
|----------------------------|------------|---------------|-----------|---------|--------------------|-------------------|
| <b>HF</b>                  |            |               |           |         |                    |                   |
| All                        | 12         | 0.90          | 0.80–1.01 | 0.068   | 69.2               | <0.001            |
| DPP-4i                     | 4          | 1.05          | 0.90–1.24 | 0.531   | 60.0               | 0.058             |
| GLP-1 RAs                  | 5          | 0.91          | 0.83–1.00 | 0.058   | 0                  | 0.717             |
| SGLT-2i                    | 3          | 0.69          | 0.61–0.79 | <0.001  | 0                  | 0.741             |
| <b>MACE</b>                |            |               |           |         |                    |                   |
| All                        | 12         | 0.92          | 0.87–0.96 | 0.001   | 45.8               | 0.041             |
| DPP-4i                     | 4          | 0.99          | 0.94–1.05 | 0.798   | 0                  | 0.948             |
| GLP-1 RAs                  | 5          | 0.88          | 0.80–0.96 | 0.005   | 58.8               | 0.045             |
| SGLT-2i                    | 3          | 0.89          | 0.83–0.96 | 0.001   | 0                  | 0.550             |
| <b>CV mortality</b>        |            |               |           |         |                    |                   |
| All                        | 12         | 0.90          | 0.83–0.97 | 0.009   | 48.3               | 0.031             |
| DPP-4i                     | 4          | 0.98          | 0.89–1.08 | 0.655   | 2.6                | 0.379             |
| GLP-1 RAs                  | 5          | 0.88          | 0.80–0.96 | 0.004   | 0                  | 0.518             |
| SGLT-2i                    | 3          | 0.81          | 0.63–1.05 | 0.116   | 79.9               | 0.007             |
| <b>Non-fatal MI</b>        |            |               |           |         |                    |                   |
| All                        | 12         | 0.93          | 0.87–0.99 | 0.018   | 27.6               | 0.174             |
| DPP-4i                     | 4          | 1.00          | 0.92–1.10 | 0.928   | 0                  | 0.445             |
| GLP-1 RAs                  | 5          | 0.90          | 0.80–1.01 | 0.063   | 50.9               | 0.087             |
| SGLT-2i                    | 3          | 0.88          | 0.79–0.97 | 0.011   | 0                  | 0.935             |
| <b>Non-fatal stroke</b>    |            |               |           |         |                    |                   |
| All                        | 12         | 0.95          | 0.88–1.03 | 0.203   | 8.6                | 0.361             |
| DPP-4i                     | 4          | 1.00          | 0.87–1.14 | 0.949   | 0                  | 0.664             |
| GLP-1 RAs                  | 5          | 0.87          | 0.77–0.99 | 0.028   | 6.0                | 0.373             |
| SGLT-2i                    | 3          | 1.02          | 0.87–1.19 | 0.803   | 25.7               | 0.260             |
| <b>All-cause mortality</b> |            |               |           |         |                    |                   |
| All                        | 12         | 0.92          | 0.86–0.98 | 0.013   | 55.4               | 0.010             |
| DPP-4i                     | 4          | 1.01          | 0.93–1.09 | 0.792   | 14.1               | 0.322             |
| GLP-1 RAs                  | 5          | 0.89          | 0.83–0.95 | 0.001   | 0                  | 0.663             |
| SGLT-2i                    | 3          | 0.83          | 0.70–0.99 | 0.013   | 75.2               | 0.018             |

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, the findings of this meta-analysis suggest that SGLT-2i are useful in the prevention and treatment of HF in T2D patients. Future CV outcome trials of glucose-lowering therapies should enroll a proportion of patients with baseline HF similar to the prevalence of HF in the general population with T2D.

---

### **Liao HW et al., 2019 [75].**

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor plus pioglitazone vs pioglitazone alone in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

#### **Fragestellung**

To evaluate the efficacy and safety of combined therapy with sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors plus pioglitazone versus pioglitazone alone in type 2 diabetic patients.

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients had a history of type 2 diabetes mellitus

##### Intervention/Komparator:

- SGLT-2 inhibitor plus pioglitazone vs. pioglitazone

##### Endpunkte:

- HbA1c, fasting glucose, body weight, hypoglycaemia, death, heart failure, urinary tract infection, genital tract infection

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and clinicaltrials.gov from 1966 to September 2018

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Four randomized controlled trials with 1411 diabetic patients

##### Charakteristika der Population:

- About 938 participants were randomly assigned to the active group which received SGLT-2 inhibitor and background treatment with pioglitazone with or without metformin while 473 were randomly assigned to control group which received pioglitazone with or without metformin.

##### Qualität der Studien:

- The quality of a body of evidence was found to be low to moderate in most end-points.

|                     | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|---------------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| EMPA-REG PIO (empa) | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    | +          |
| Forst (cana)        | +   | +                                       | +   | +   | ?  | +                                    | +          |
| Rosenstock (dapa)   | ?   | ?                                       | +   | +   | +  | +                                    | +          |
| SPOTLIGHT (ipra)    | +   | +                                       | +   | +   | ?  | ?                                    | ?          |

#### Studienergebnisse:

- Pooling data from included trials showed that HbA1c change was significantly larger in both low-dose SGLT-2 inhibitors (MD:  $-0.59\%$ , 95% CI:  $-0.77$  to  $-0.41\%$ ;  $P < 0.001$ ) and high dose SGLT-2 inhibitors (MD:  $-0.65\%$ , 95% CI:  $-0.78$  to  $-0.53\%$ ;  $P < 0.001$ ) plus pioglitazone than pioglitazone alone in 24-26 weeks.
- Favourable outcomes were also found in achieving HbA1c  $< 7\%$  in SGLT-2 inhibitor plus pioglitazone (OR: 3.21, 95% CI: 1.99 to 5.16;  $P < 0.001$ ).
- Pooling data from included trials showed fasting glucose reduction was larger in both low-dose SGLT-2 inhibitor plus pioglitazone (mean difference:  $-28.23$  mg/dL, 95% CI:  $-36.57$  to  $-19.89$  mg/dL,  $P < 0.001$ ) and high-dose SGLT-2 inhibitor plus pioglitazone (mean difference:  $-29.46$  mg/dL, 95% CI:  $-35.58$  to  $-23.34$  mg/dL,  $P < 0.001$ ) than pioglitazone alone.
- Low-dose and high-dose SGLT-2 inhibitors plus pioglitazone were associated with larger weight change than pioglitazone alone (low-dose: mean difference:  $-2.22$  kg, 95% CI  $-2.67$  to  $-1.77$  kg,  $P < 0.001$ ; high-dose: mean difference:  $-2.27$  kg, 95% CI  $-3.36$  to  $-1.17$  kg,  $P < 0.001$ ).
- Both low-dose (mean difference:  $-4.04$  mm Hg, 95% CI:  $-5.57$  to  $-2.51$  mm Hg,  $P < 0.001$ ) and high-dose (mean difference:  $-3.72$  mm Hg, 95% CI:  $-5.30$  to  $-2.14$  mm Hg,  $P < 0.001$ ) SGLT-2 inhibitors combined with pioglitazone had a better systolic blood pressure control than pioglitazone at the end of core period.
- Pooling data from included trials showed that both low-dose (mean difference:  $-3.00$  mm Hg, 95% CI:  $-4.47$  to  $-1.54$  mm Hg,  $P < 0.001$ ) and high-dose (mean difference:  $-2.34$  mm Hg, 95% CI:  $-3.34$  to  $-1.35$  mm Hg,  $P < 0.001$ ) SGLT-2 inhibitors combined with pioglitazone had a better diastolic blood pressure control than pioglitazone at the end of core period.
- The risks of death, heart failure, hypoglycaemia and urinary tract infection were not different between active and control groups although genital tract infection was more frequently seen in SGLT-2 inhibitor group (OR: 4.04, 95% CI: 2.09 to 7.81,  $P < 0.001$ ).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, in this meta-analysis of randomized controlled trials comparing an SGLT-2 inhibitor plus pioglitazone vs pioglitazone, we found that an SGLT-2 inhibitor plus pioglitazone was associated with better glycaemic control, and reduced body weight and blood pressure, without any increase in hypoglycaemia, death or urinary tract infection. However, genital tract infection increased with combination therapy. Large randomized controlled trials might be warranted to evaluate whether such combination therapy is beneficial for cardiovascular outcomes in diabetic patients with high cardiovascular risks

---

### **Milder TY et al., 2019 [85].**

Combination Therapy with an SGLT2 Inhibitor as Initial Treatment for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis.

#### **Fragestellung**

To compare the efficacy and safety of (i) sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor combination therapy in treatment-naïve type 2 diabetes adults; (ii) initial high and low dose SGLT2 inhibitor combination therapy.

#### **Methodik**

##### Population:

- Treatment-naïve (defined as no pharmacotherapy for at least 12 weeks prior to randomisation) adults with type 2 diabetes

##### Intervention/Komparator:

- All dosing regimens of combination therapy that included an SGLT2 inhibitor that were compared to monotherapy (each agent in the combination)

##### Endpunkte:

- HbA1c, change in body weight, blood pressure (BP), adverse events including hypoglycaemia, genital and urinary tract infections (UTIs)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase and Cochrane Library were searched from inception through to April 2018

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Four studies (n = 3749 subjects) compared initial combination SGLT2 inhibitor and metformin therapy, to either metformin monotherapy or SGLT2 inhibitor monotherapy.
- Studies evaluated the combination of metformin and empagliflozin, dapagliflozin or canagliflozin.

##### Charakteristika der Population:

- Participants in these four studies had a mean baseline HbA1c which ranged from 8.7%–9.1% and a mean body weight which ranged from 83–91 kg.

- One study (n = 667 subjects) compared combination therapy with an SGLT2 inhibitor (empagliflozin) and linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor to monotherapy with each agent in the combination. Participants in this study had a mean baseline HbA1c of 8.0% and mean body weight of 88 kg.

#### Qualität der Studien:

- In general, the majority of the domains for the five studies were considered to have a low risk of bias.

#### Studienergebnisse:

- In 4 RCTs (n = 3749) there was moderate quality evidence that SGLT2 inhibitor/metformin combination therapy resulted in a greater reduction in HbA1c (MD (95% CI); -0.55% (-0.67, -0.43)) and weight (-2.00 kg (-2.34, -1.66)) compared with metformin monotherapy, and a greater reduction in HbA1c (-0.59% (-0.72, -0.46)) and weight (-0.57 kg (-0.89, -0.25)) compared with SGLT2 inhibitor monotherapy.
- The high dose SGLT2 inhibitor/metformin combination resulted in a similar HbA1c but greater weight reduction; -0.47 kg (-0.88, -0.06) than the low dose combination therapy.
- The RR of genital infection with combination therapy was 2.22 (95% CI 1.33, 3.72) and 0.69 (95% CI 0.50, 0.96) compared with metformin and SGLT2 inhibitor monotherapy, respectively.
- The RR of diarrhoea was 2.23 (95% CI 1.46, 3.40) with combination therapy compared with SGLT2 inhibitor monotherapy.

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Initial SGLT2 inhibitor/metformin combination therapy has glycaemic and weight benefits compared with either agent alone and appears relatively safe. High dose SGLT2 inhibitor/metformin combination therapy appears to have modest weight, but no glycaemic benefits compared with the low dose combination therapy.



---

**Wang A et al., 2020 [103].**

Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on risk of venous thromboembolism in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis

**Fragestellung**

Therefore, we performed this meta-analysis of published and unpublished randomized controlled trials (RCTs) to evaluate the effects of SGLT2 inhibitors on risk of VTE in patients with T2D.

**Methodik**

Population:

- Adult patients with T2D

Intervention:

- SGLT2 inhibitors

Komparator:

- placebo or other active antidiabetic drugs regardless of background treatments

Endpunkte:

- Venous thromboembolism

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) from inception to May 2018 + Update April 2019
- RCTs with duration of follow-up of at least 12 weeks

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

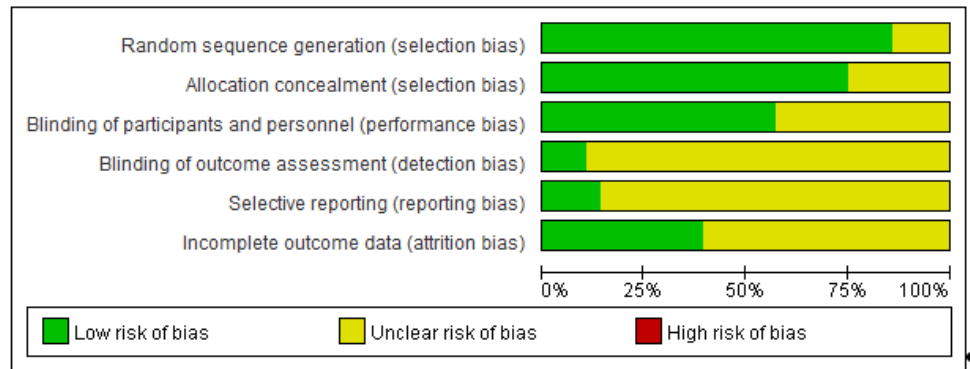
- 29 eligible RCTs (n=56035)

Charakteristika der Population:

- The duration of follow-up ranged from 24 to 218 weeks; mean age of study population ranged from 51.6 to 68.5 years; and the mean HbA1c values among all participants ranged from 7.7% to 8.9%.

Qualität der Studien:

**Figure S1.** Risk of bias assessment results with risk of each bias presented as percentages across all included trials. ¶



### Studienergebnisse:

**TABLE 2** Subgroup analyses of the effects of SGLT2 inhibitors on risk of venous thromboembolism in patients with type 2 diabetes

| Subgroup Analyses                        | No. of Trials | SGLT2 Inhibitors (n/N) | Controls (n/N) | Risk Ratio (95% CI) | Heterogeneity (I <sup>2</sup> , %) | Difference Between Subgroups (P Value) |
|--|---------------|------------------------|----------------|---------------------|------------------------------------|--|
| Subgroup by type of SGLT2 inhibitor      |               |                        |                |                     |                                    |  |
| Empagliflozin                            | 10            | 35/8450                | 23/4934        | 0.78 (0.47-1.31)    | 0                                  | 0.73                                   |
| Dapagliflozin                            | 8             | 29/11 571              | 25/10 516      | 1.02 (0.59-1.75)    | 0                                  |  |
| Canagliflozin                            | 8             | 61/10 799              | 42/7938        | 1.11 (0.75-1.64)    | 0                                  |  |
| Ertugliflozin                            | 3             | 3/1218                 | 2/609          | 0.70 (0.12-4.18)    | 20                                 |  |
| Subgroup by type of control <sup>¶</sup> |               |                        |                |                     |                                    |  |
| Placebo                                  | 20            | 122/27 440             | 86/21 024      | 1.00 (0.76-1.32)    | 0                                  | 0.56                                   |
| Other active drugs                       | 10            | 6/5046                 | 6/2973         | 0.71 (0.23-2.15)    | 0                                  |  |
| Subgroup by mode of therapy              |               |                        |                |                     |                                    |  |
| Monotherapy                              | 5             | 6/2033                 | 2/1108         | 0.83 (0.18-3.82)    | 0                                  | 0.83                                   |
| Add-on therapy                           | 24            | 122/30 005             | 90/22 889      | 1.00 (0.75-1.33)    | 0                                  |  |

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis found no association between SGLT2 inhibitors on risk of VTE among patients with T2D. Further prospective studies are required to confirm our findings.

### Zelniker TA et al., 2019 [112].

SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials

### Fragestellung

The goal of the present meta-analysis was to combine data from all the large-scale placebo-controlled cardiovascular outcome trials of SGLT2i to gain more reliable estimates of the efficacy and safety of specific outcomes overall and in relevant subgroups.

### Methodik

#### Population:

- Patients were stratified into those with established ASCVD versus patients with multiple risk factors (MRFs) for ASCVD

#### Intervention:

- SGLT2 inhibitors

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- Major adverse cardiovascular events (the composite of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death); the composite of cardiovascular death or hospitalization for heart failure, their individual components
- A standardised composite of renal outcomes including worsening eGFR, end-stage renal disease, or renal death
- Safety endpoints: non-traumatic lower limb amputations, fractures, and diabetic ketoacidosis

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and Embase up to Sept 24, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 trials<sup>1-3</sup> (n=34322)

Charakteristika der Population:

|  | EMPA-REG OUTCOME <sup>1</sup> | CANVAS Program <sup>2</sup> | DECLARE-TIMI 58 <sup>3</sup> |
|--|-------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Drug   | Empagliflozin                 | Canagliflozin               | Dapagliflozin                |
| Doses analysed   | 10 mg, 25 mg (once daily)     | 100 mg, 300 mg (once daily) | 10 mg (once daily)           |
| Median follow-up time, years                                     | 3.1                           | 2.4                         | 4.2                          |
| Trial participants   | 7020                          | 10142                       | 17160                        |
| Age, mean  | 63.1                          | 63.3                        | 63.9                         |
| Women  | 2004 (28.5%)                  | 3633 (35.8%)                | 6422 (37.4%)                 |
| Patients with established atherosclerotic cardiovascular disease | 7020 (100%)                   | 6656 (65.6%)                | 6974 (40.6%)                 |
| Patients with a history of heart failure                         | 706 (10.1%)                   | 1461 (14.4%)                | 1724 (10.0%)                 |
| Patients with eGFR <60 mL/min per 1.73 m <sup>2</sup>            | 1819 (25.9%)                  | 2039 (20.1%)                | 1265 (7.4%)                  |

Data are n (%) unless otherwise specified. The CANVAS Program consisted of two trials, CANVAS and CANVAS-R, but are presented combined. eGFR=estimated glomerular filtration rate.

*Table: Randomised controlled phase 3/4 clinical trials of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors*

Qualität der Studien:

|                  | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) (patient-reported outcomes) | Blinding of outcome assessment (detection bias) (Mortality) | Incomplete outcome data addressed (attrition bias) (Short-term outcomes (2-6 weeks)) | Incomplete outcome data addressed (attrition bias) (Longer-term outcomes (>6 weeks)) | Selective reporting (reporting bias) |
|------------------|---|---|---|---|---|--|--|--------------------------------------|
| EMPA-REG Outcome | Low   | Low                                     | Low   | Low   | Low   | Low  | Low  | Low                                  |
| CANVAS Program   | Low   | Low                                     | Low   | Low   | Low   | Low  | Low  | Low                                  |
| DECLARE-TIMI 58  | Low   | Low                                     | Low   | Low   | Low   | Low  | Low  | Low                                  |

Studienergebnisse:

#### *Major adverse cardiac event (myocardial infarction, stroke, cardiovascular death)*

- In total, 3342 (9.7%) of 34 322 patients had a major adverse cardiac event in the trials. Of those events, 2588 (77.4%) occurred in the group with established atherosclerotic cardiovascular disease.
- Overall, SGLT2i reduced the risk of a major adverse cardiac event by 11% (HR 0.89 [95% CI 0.83–0.96],  $p=0.0014$ ).
- However, this effect was entirely restricted to a 14% reduction in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (HR 0.86 [0.80 to 0.93]), whereas no treatment effect was found in patients with multiple risk factors (1.00 [0.87–1.16],  $p$  for interaction=0.0501)

#### *Myocardial infarction*

- 1604 (4.7%) patients had a myocardial infarction (80.5% of which occurred in patients with atherosclerotic cardiovascular disease), SGLT2i reduced the risk of myocardial infarction by 11% (HR 0.89 [95% CI 0.80–0.98],  $p=0.0177$ )
- SGLT2i reduced myocardial infarction (HR 0.85 [0.76–0.95]) in patients with atherosclerotic cardiovascular disease

#### *Stroke*

- 1060 (3.1%) had a stroke (73.1% of which occurred in patients with atherosclerotic cardiovascular disease), SGLT2i had no effect on stroke (HR 0.97 [0.86–1.10],  $p=0.64$ )

#### *Cardiovascular death*

- 1256 (3.7%) had cardiovascular death (78.6% of which occurred in patients with the disease). SGLT2i reduced the risk of cardiovascular death by 16% (HR 0.84 [0.75–0.94],  $p=0.0023$ , but with high heterogeneity [ $I^2=79.9\%$ ])
- SGLT2i reduced cardiovascular death (HR 0.80 [0.71–0.91]) in patients with atherosclerotic cardiovascular disease

#### *All cause death*

- SGLT2i significantly reduced the risk for allcause death by 15% (HR 0.85 [95% CI 0.78–0.93],  $p=0.0002$ ), but with high heterogeneity ( $I^2=75.2\%$ );).
- In patients with atherosclerotic cardiovascular disease the HR was 0.83 (0.75–0.92) and in those with multiple risk factors it was 0.90 (0.77–1.05,  $p$  for interaction=0.69);).
- Similarly, in patients with history of heart failure the HR was 0.80 (0.67–0.95) and in those without a history of heart failure it was 0.88 (0.80–0.97,  $p$  for interaction=0.63).

#### *Composite of cardiovascular death or hospitalisation for heart failure*

- SGLT2i significantly reduced the risk for the composite of cardiovascular death or hospitalisation for heart failure by 23% (HR 0.77 [95% CI 0.71–0.84],  $p<0.0001$ ), and hospitalisation for heart failure by 31% (0.69 [0.61–0.79],  $p<0.0001$ )
- The effect on hospitalization for heart failure alone was robust, with an approximately 30% reduction in relative risk in both subgroups

#### *Composite of worsening of renal function, end-stage renal disease, renal death*

- SGLT2i were renoprotective and reduced the composite of worsening of renal function, end-stage renal disease, or renal death by 45% (HR 0.55 [95% CI 0.48–0.64],  $p<0.0001$ ).
- This effect was similarly robust both in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (HR 0.56 [95% CI 0.47–0.67]) and those with multiple risk factors, (0.54 [0.42–0.71],  $p$  for interaction=0.71)

#### *Safety outcomes*

- Diabetic ketoacidosis showed a consistent increased risk of almost two times higher in patients given SGLT2i than those given placebo (2·20 [1·25–3·87],  $p=0\cdot0060$ ), but the event rates were low (<one per 1000 patient-years)

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, SGLT2i have moderate benefits on atherosclerotic major adverse cardiovascular events that appear confined to patients with established atherosclerotic cardiovascular disease. However, robust reductions in hospitalisation for heart failure and progression of renal disease are seen regardless of baseline atherosclerotic risk category or a history of heart failure.

### *Kommentare zum Review*

- Siehe auch: Yamani N et al., 2020 [107]
- Siehe auch: Giugliano et al., 2020 [59] – This review included the same three CVOTs as the review by Zelniker et al., 2019. Here, the effect of SGLT-si on MACE risk in patients with T2D stratified by age and by statin use was the focus: In conclusion, the results of our meta-analyses are reassuring and confirm that the efficacy profile of gliflozins is unchanged by age and is not dependent on concomitant statins' use.

---

### **Cho YK et al., 2018 [12].**

Efficacy and safety of combination therapy with SGLT2 and DPP4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis

#### **Fragestellung**

Comparing the efficacy of SGLT2i/DPP4i vs. that of either a DPP4i or a SGLT2i.

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients with T2DM

##### Intervention:

- SGLT2i/DPP4i as combined treatment

##### Komparator:

- DPP4i + placebo or SGLT2i + placebo

##### Endpunkte:

- HbA1c; Secondary outcomes: fasting plasma glucose (FPG), body weight, proportion of subjects achieving the therapeutic goal of an HbA1c < 7.0%, risk of hypoglycaemia

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 31 Mai 2017 in PubMed, Embase and Cochrane Library

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCTs (1 Study included 2 separate RCTs)
  - 8 RCT SGLT2i/DPP4i vs. DPP4i with 2220 Patients
  - 5 RCT SGLT2i/DPP4i vs. SGLT2i with 1681 Patients
  - 3 RCTs included in both meta-analyses as they included both comparisons

### Charakteristika der Population:

- Metformin as background therapy: 9 RCTs
- Simultaneous combination treatment 3 RCTs
- Additional efficacy and safety of SGLT2i or DPP4i in 10 trials (placebo added)

| Author (year)                          | Background therapy              | Interventions                          | Duration (weeks) | Patients (n) | Age (years) | Male (%) | BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | HbA <sub>1c</sub> (%) | HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol) | FPG (mg/dL) |
|--|---------------------------------|--|------------------|--------------|-------------|----------|--------------------------|-----------------------|------------------------------|-------------|
| DeFronzo (2015) [20]                   | Metformin                       | Empagliflozin 25 mg + linagliptin 5 mg | 24               | 134          | 57.1        | 53.7     | 30.6                     | 7.9                   | 62.8                         | 154.6       |
|  |                                 | Empagliflozin 25 mg                    |                  | 140          | 55.5        | 46.4     | 31.8                     | 8.0                   | 64.2                         | 159.9       |
|  |                                 | Linagliptin 5 mg                       |                  | 128          | 56.2        | 50.0     | 30.6                     | 8.0                   | 64.2                         | 156.3       |
| Lewin (2015) [19]                      | None                            | Empagliflozin 25 mg + linagliptin 5 mg | 24               | 134          | 54.2        | 52.2     | 31.8                     | 8.0                   | 63.8                         | 156.1       |
|  |                                 | Empagliflozin 25 mg                    |                  | 133          | 56.0        | 57.9     | 31.2                     | 8.0                   | 63.8                         | 152.8       |
|  |                                 | Linagliptin 5 mg                       |                  | 133          | 53.8        | 56.4     | 31.9                     | 8.1                   | 64.5                         | 156.0       |
| Rosenstock (2015) [18]                 | Metformin                       | Dapagliflozin 10 mg + saxagliptin 5 mg | 24               | 179          | 53          | 47       | 31.8                     | 8.9                   | 74.0                         | 180.0       |
|  |                                 | Dapagliflozin 10 mg                    |                  | 179          | 54          | 53       | 31.8                     | 9.0                   | 75.2                         | 192.0       |
|  |                                 | Saxagliptin 5 mg                       |                  | 176          | 55          | 50       | 31.5                     | 8.9                   | 73.4                         | 185.0       |
| Jabbour (2014) [24]                    | Metformin + sitagliptin 100 mg  | Dapagliflozin 10 mg                    | 24               | 223          | 54.8        | 57.0     | NA                       | 7.9                   | 62.8                         | 162.2       |
|  |                                 | Placebo                                |                  | 224          | 55.0        | 52.7     | NA                       | 8.0                   | 63.9                         | 163.0       |
| Mathieu (2015) [26]                    | Metformin + saxagliptin 5 mg    | Dapagliflozin 10 mg                    | 24               | 160          | 55.2        | 43.7     | 31.2                     | 8.2                   | 66.6                         | 179.0       |
|  |                                 | Placebo                                |                  | 160          | 55.0        | 47.5     | 32.2                     | 8.2                   | 65.8                         | 177.0       |
| Rodbard (2016) [27]                    | Metformin + sitagliptin 100 mg  | Canagliflozin 100 mg or 300 mg         | 26               | 107          | 57.4        | 61.7     | 32.3                     | 8.5                   | 69.4                         | 185.5       |
|  |                                 | Placebo <sup>b</sup>                   |                  | 106          | 57.5        | 51.9     | 31.7                     | 8.4                   | 68.3                         | 180.4       |
| Kadowaki (2017) [25]                   | Teneligliptin 20 mg             | Canagliflozin 100 mg                   | 24               | 70           | 58.4        | 77.1     | 25.5                     | 8.2                   | 65.9                         | 173.9       |
|  |                                 | Placebo                                |                  | 68           | 56.0        | 77.9     | 26.4                     | 7.9                   | 62.5                         | 166.3       |
| Søfteland (2017) [28]                  | Metformin + linagliptin 5 mg    | Empagliflozin 25 mg                    | 24               | 110          | 55.4        | 64.5     | 29.9                     | 8.0                   | 63.6                         | 169.2       |
|  |                                 | Placebo                                |                  | 108          | 55.9        | 55.6     | 29.6                     | 8.0                   | 63.6                         | 163.8       |
| Matthaei (2015) [29]                   | Metformin + dapagliflozin 10 mg | Saxagliptin 5 mg                       | 24               | 153          | 54.7        | 47.7     | 31.4                     | 8.0                   | 63.6                         | 164.0       |
|  |                                 | Placebo                                |                  | 162          | 54.5        | 46.9     | 31.4                     | 7.9                   | 62.4                         | 158.0       |
|  |                                 | Placebo                                |                  | 122          | 56.6        | 56.6     | 31.3                     | 8.0                   | 64.4                         | 159.5       |
| Tinahones (a) <sup>a</sup> (2017) [22] | Metformin + empagliflozin 10 mg | Linagliptin 5 mg                       | 24               | 125          | 56.8        | 56.0     | 30.8                     | 8.0                   | 64.3                         | 157.1       |
|  |                                 | Placebo                                |                  | 110          | 56.6        | 47.3     | 30.8                     | 7.8                   | 61.9                         | 152.1       |
| Tinahones (b) <sup>a</sup> (2017) [22] | Metformin + empagliflozin 25 mg | Linagliptin 5 mg                       | 24               | 110          | 56.6        | 47.3     | 30.8                     | 7.8                   | 61.9                         | 152.1       |
|  |                                 | Placebo                                |                  | 110          | 56.1        | 57.3     | 32.0                     | 7.9                   | 62.6                         | 155.4       |

Data are means (continuous variables) or percentages (dichotomous variables) unless otherwise indicated. BMI: body mass index; FPG: fasting plasma glucose; HbA<sub>1c</sub>: haemoglobin A<sub>1c</sub>; NA: not available.

<sup>a</sup> Tinahones et al. [22] comprised two separate trials of linagliptin 5 mg/empagliflozin 10 mg or placebo/empagliflozin 10 mg plus metformin (Tinahones [a]) or linagliptin 5 mg/empagliflozin 25 mg or placebo/empagliflozin 25 mg plus metformin (Tinahones [b])

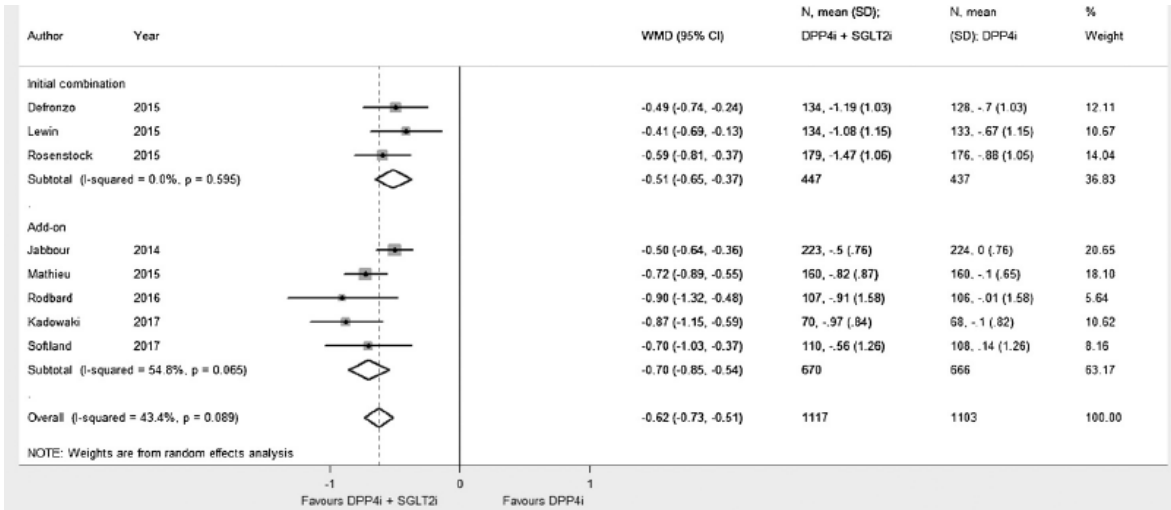
<sup>b</sup> 6 weeks after starting canagliflozin 100 mg, the dose was increased to 300 mg (or from placebo to matching placebo) if all of the following criteria were met: baseline estimated glomerular filtration rate  $\geq 70$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; fasting self-monitored blood glucose  $\geq 5.6$  mmol/L ( $\geq 100$  mg/dL); no volume-depletion-related adverse events within 2 weeks of dose increase.

### Qualität der Studien:

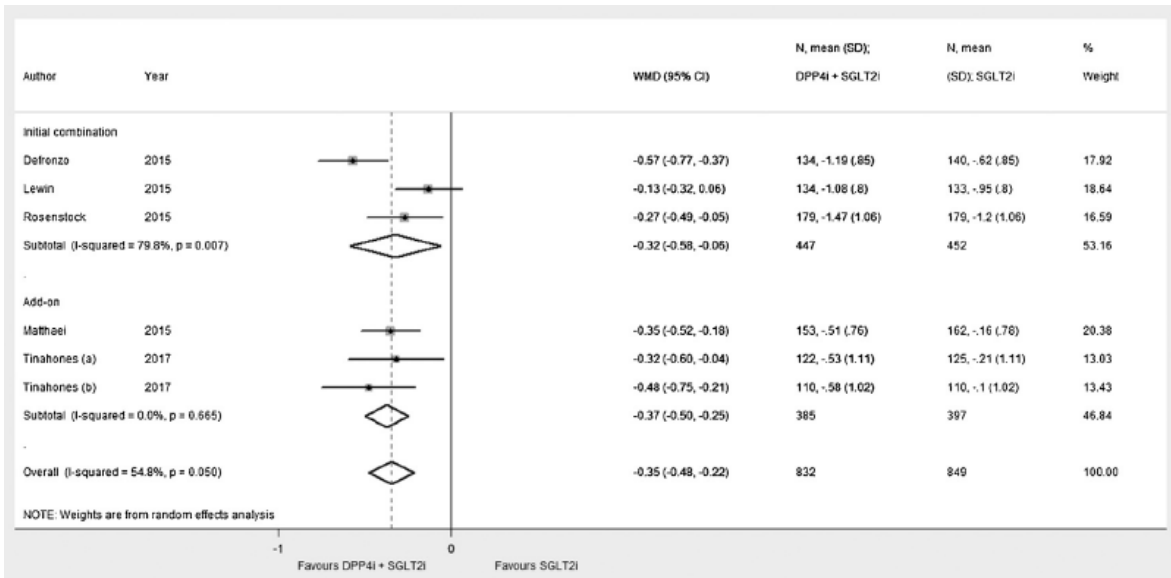
- funnel plots and Egger's regression test (HbA<sub>1c</sub>), no obvious asymmetrical distribution or small-study effect was detected

### Studienergebnisse:

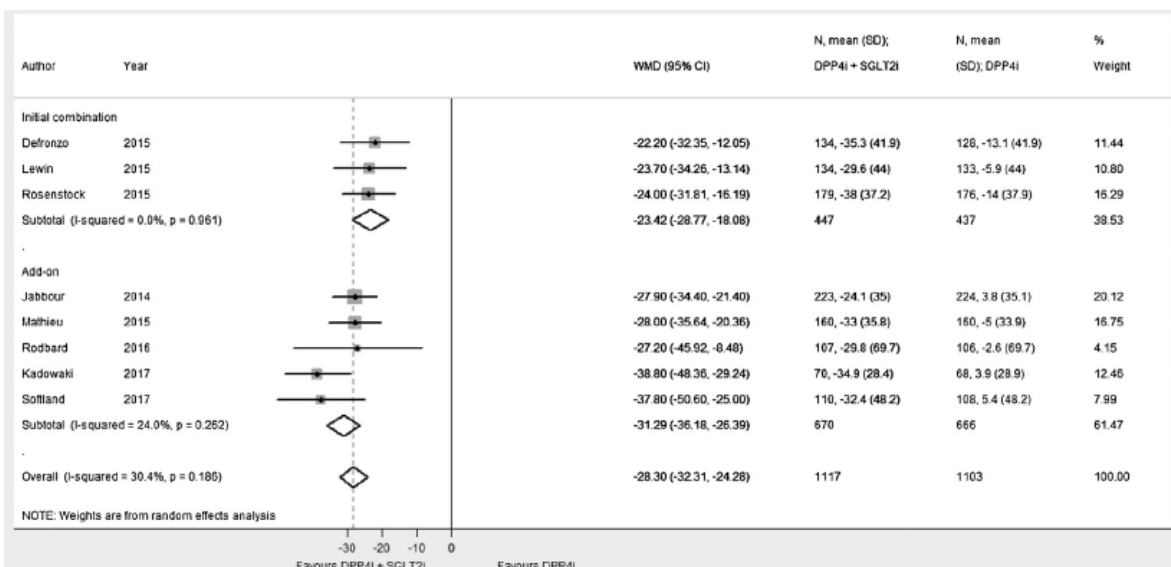
- HbA<sub>1c</sub> reduction
  - SGLT2i/DPP4i vs DPP4i:



SGLT2i/DPP4i vs SGLT2i:

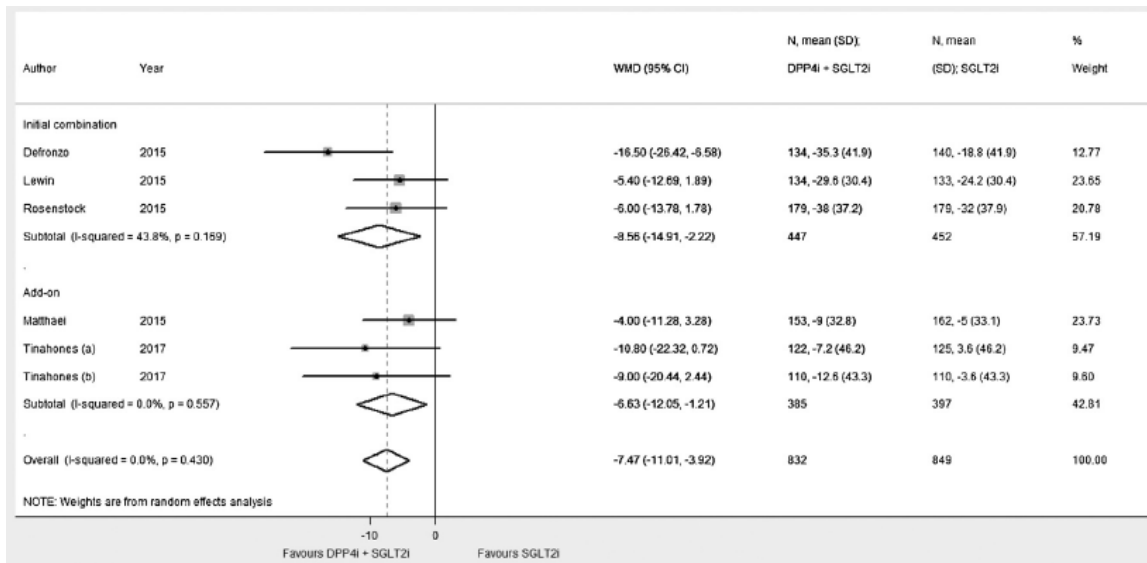


- Changes in FPG
  - SGLT2i/DPP4i vs DPP4i:





○ SGLT2i/DPP4i vs SGLT2i:



- proportion of participants attaining the HbA1c target of < 7.0%
  - SGLT2i/DPP4i vs DPP4i: RR: 2.03, 95% CI: 1.73–2.39; P < 0.001
  - SGLT2i/DPP4i vs. SGLT2i: RR: 1.74, 95% CI: 1.46–2.08; P < 0.001
  - The difference was significant regardless of the manner of combination
- Change of body weight from baseline
  - SGLT2i/DPP4i vs DPP4i: WMD: -1.75 kg, 95% CI: -2.02 to -1.49 kg; P < 0.001
  - SGLT2i/DPP4i vs. SGLT2i: WMD: 0.29 kg, 95% CI: -0.14 to 0.71 kg; P = 0.191
  - No significant differences observed vs. SGLT2i; result similar regardless of combination
- Change of SBP from Baseline
  - SGLT2i/DPP4i vs DPP4i: WMD: -2.50 mmHg, 95% CI: -3.77 to -1.24 mmHg; P < 0.001
  - SGLT2i/DPP4i vs. SGLT2i: not significant
- Hypoglycaemia: risk of hypoglycaemia was low and similar between treatment groups
- genital infections
  - SGLT2i/DPP4i vs DPP4i: higher risk (RR: 2.94, 95% CI: 1.23 to 7.00; P = 0.015)
  - SGLT2i/DPP4i vs SGLT2i: lower risk (RR: 0.42, 95% CI: 0.18 to 0.99; P = 0.046)

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Combined therapy with SGLT2i/DPP4i is effective and safe. However, interestingly, a marked additional glucose-lowering effect is evident when SGLT2i is combined with or added to DPP4i, but not vice versa. In addition, baseline HbA1c levels significantly influence the glucose-lowering effects of SGLT2i in combination with DPP4i and, thus, further studies are needed to elucidate the underlying mechanism of this effect.

### Kommentare zum Review

- Li D et al., 2018 [70] führten eine Meta-Analyse mit einer fast identischen Fragestellung durch. Obwohl dieser Review 3 zusätzliche Studien einschloss (jeweils asiatische Patienten und SGLT2i in unterschiedlichen Dosierungen) war die Schlussfolgerung vergleichbar:



- „In conclusion, compared with monotherapy, SGLT2 inhibitor/ DPP-4 inhibitor combination therapy was efficacious in treatment naïve patients or metformin-treated patients. However, this combination therapy might be associated with a higher risk of genital infections and increased levels of TC, HDL-C and LDL-C than those associated with a DPP-4 inhibitor. Low doses of an SGLT2 inhibitor might be prioritised when combination therapy is required.“
- Min SH et al., 2018 [86] führten ebenfalls einen SR inklusive Metaanalyse zur Kombinationstherapie von SGLT2i/DPP4i durch, jedoch nur im Vergleich zu DPP4i. Die 7 eingeschlossenen RCTs waren mit einer Ausnahme (Insuline und weitere OADs waren als Begleittherapie erlaubt) ebenfalls in der Metaanalyse von Cho YK et al., 2018 [12] enthalten. Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen waren vergleichbar:
- „In conclusion, the SGLT2 inhibitor and DPP4 inhibitor combination therapy improves glycemic control and reduces body weight without increasing the risk of hypoglycemia and UTI in patients with inadequately controlled type 2 diabetes.“

---

### **Fadini GP et al., 2018 [23].**

Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors moderate the risk of genitourinary tract infections associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors

#### **Fragestellung**

In the present study, we evaluated whether combination therapy with an SGLT2 inhibitor and a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor is associated with a lower risk of GUTI than the SGLT2 inhibitor therapy alone.

#### **Methodik**

##### Population:

- D2T

##### Intervention:

- DPP-4 inhibitor/SGLT2 inhibitor combination therapy

##### Komparator:

- treatment with an SGLT2 inhibitor alone

##### Endpunkte:

- frequency of genital tract infection (GTIs), and of urinary tract infection (UTIs) separately and combined (GUTIs)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and then in ISI Web of Science, Scopus, [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), and Cochrane Central Register of Controlled Trials
- AERSmine query strings

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

## Ergebnisse







































### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs

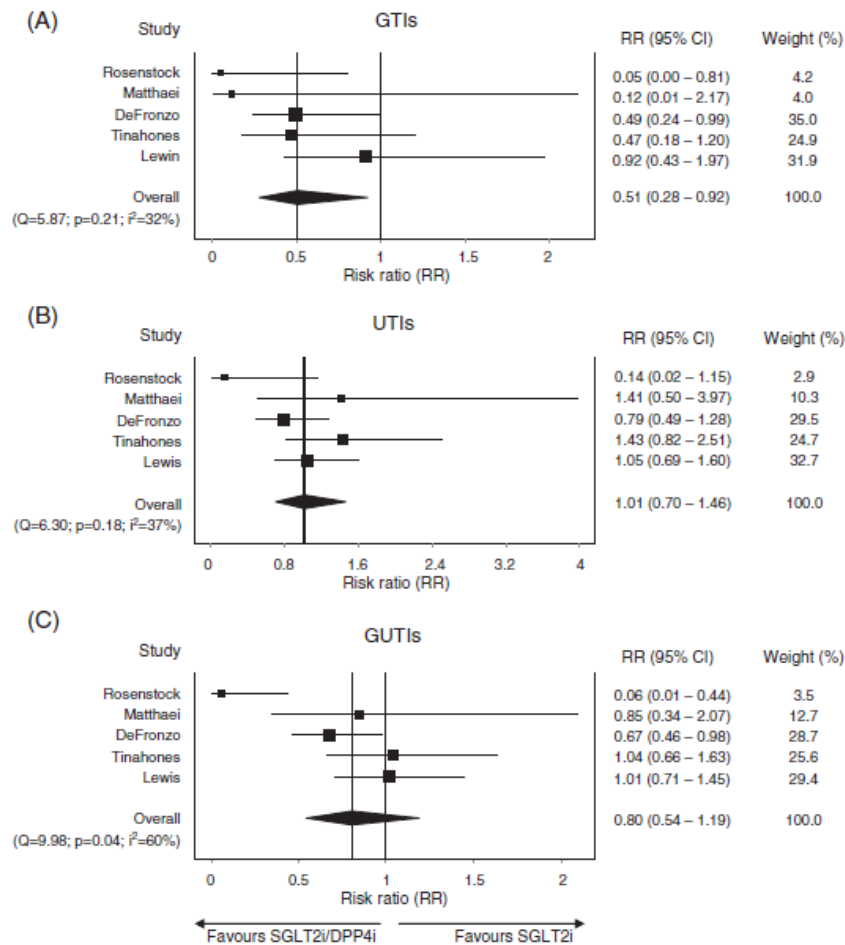
### Charakteristika der Population:

- The five trials reported the results of adding the DPP-4 inhibitors saxagliptin or linagliptin vs placebo to a baseline therapy composed of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin or empagliflozin, respectively, for 24 weeks,<sup>7,8</sup> or the dual add-on of a combination therapy with saxagliptin/ dapagliflozin or linagliptin/empagliflozin vs the single add-on of dapagliflozin or empagliflozin, respectively, for 24 or 52 weeks.<sup>9–11</sup>

### Qualität der Studien:

|  | Lewin   | Tinahones   | Rosenstock  | Matthaei  | De Fronzo   |   |
|--|---|---|---|---|---|---|
|  = Low risk of bias |    |    |    |    |    | Random sequence generation (selection bias)               |
|  |    |    |    |    |    | Allocation concealment (selection bias)                   |
|  = Risk of bias     |    |    |    |    |    | Blinding of participants and personnel (performance bias) |
|  |  |  |  |  |  | Blinding of outcome assessment (detection bias)           |
|  |  |  |  |  |  | Incomplete outcome data (attrition bias)                  |
|  = Unclear        |  |  |  |  |  | Selective reporting (reporting bias)                      |
|  |  |  |  |  |  | Other bias  |

## Studienergebnisse:



**FIGURE 1** Meta-analysis forest plots. The forest plots are shown for UTIs (A), GTIs (B) and combined GUTIs (C). RRs with 95% CIs in each study and in the pooled estimate are given in the tables on the right. The random effects model was used

For GTIs, the RR was 0.51 (95% confidence interval [CI] 0.28-0.92) in favour of the DPP-4 inhibitor/SGLT2 inhibitor combination, with no heterogeneity (Figure 1A). For UTIs, the overall RR was 1.01 (95% CI 0.70-1.46; Figure 1B), and for combined GUTIs the RR was 0.80 (95% CI 0.43-1.19; Figure 1C), with significant heterogeneity.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis of five high-quality RCTs indicates a 49% lower GTI risk in patients who received a DPP-4 inhibitor in combination with an SGLT2 inhibitor as compared with patients who received an SGLT2 inhibitor alone. A lower rate was not observed in the frequency of UTIs. This is not surprising as, in RCTs, SGLT2 inhibitors typically increase the risk of GTIs, but not that of UTIs.

---

**Li D et al., 2018 [71].**

Risks of diabetic foot syndrome and amputation associated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.

**Fragestellung**

to evaluate the association between SGLT2i and risk of diabetic foot syndrome and amputation in patients with T2D, and to clarify whether the increased risk of amputations is a drug-specific effect or a class effect.

**Methodik**

Population:

- Patients with type 2 diabetes

Intervention:

- SGLT2i

Komparator:

- Placebo or other OADs

Endpunkte:

- Diabetic foot syndrome and amputation were identified using pre-specified lists from the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)

Recherche/Suchzeitraum:

- To June 2017 PubMed, Embase and CENTRAL

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk-of-bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 RCTs with 26,167 participants

Charakteristika der Population:

- Different Background therapies in the trials

Qualität der Studien:

- Thirteen RCTs were judged low risk of bias because they reported adequate random sequence generation and allocation concealment. Eight RCTs were low risk of performance bias, and six RCTs were low risk of detection bias. However, twelve RCTs reported the occurrence of events of interest online but not in the published paper, and judged unclear risk of reporting bias. All RCTs were judged low risk of attrition bias owing to the clear elaboration of discontinuation situation.

Studienergebnisse:

- Diabetic foot syndrome risk: only nine studies reported at least one case with **no significant** differences between SGLT2i and comparators
- Amputation risk: only four RCTs reported at least one case; No RCT was available to evaluate the amputation risk of dapagliflozin. SGLT2i as a class were **not significantly** associated with increased risk of amputation as compared with comparators

- Subgroupmeta-analysis showed that canagliflozin (OR 1.89, 95% CI 1.37–2.60), but not empagliflozin (OR 0.71, 95% CI: 0.71–1.48), was significantly associated with an increase in amputation risk.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Current evidence from available RCTs suggests that SGLT2i, as a class, are not significantly associated with increased risk of diabetic foot syndrome. However, canagliflozin, but not empagliflozin, may increase the risk of amputations. Although the underlying mechanism remains uncertain, SGLT2i, especially canagliflozin, should be used with caution in patients who are at high risk of amputation.

---

### **Li J et al., 2018 [72].**

Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors as add-on to metformin and sulfonylurea treatment for the management of type 2 diabetes: a meta-analysis.

### **Fragestellung**

To evaluate the efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors as add-on to metformin and sulfonylurea treatment for type 2 diabetes management.

### **Methodik**

#### Population:

- Adult T2DM patients having inadequate control on disease with metformin and SU therapy.

#### Intervention/Komparator:

- SGLT2 inhibitor as add-on to metformin and SU treatment compared to placebo or a suitable non-SGLT2 comparator drug

#### Endpunkte:

- HbA1c, FPG) levels, and body weight.
- systolic and diastolic blood pressure, and the blood levels of HDL-chol, LDL-chol, and triglycerides, and eGFR.
- Safety endpoints were the incidence of hypoglycemia and hyperglycemia, incidence of genital and urinary tract infections, and incidence of ketoacidosis during treatment period

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Embase, Google Scholar, Medline/PubMed, Scopus, Ovid SP, and Web of Science databases: October 2017

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of bias tool

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 trials

Charakteristika der Studien/ Population:

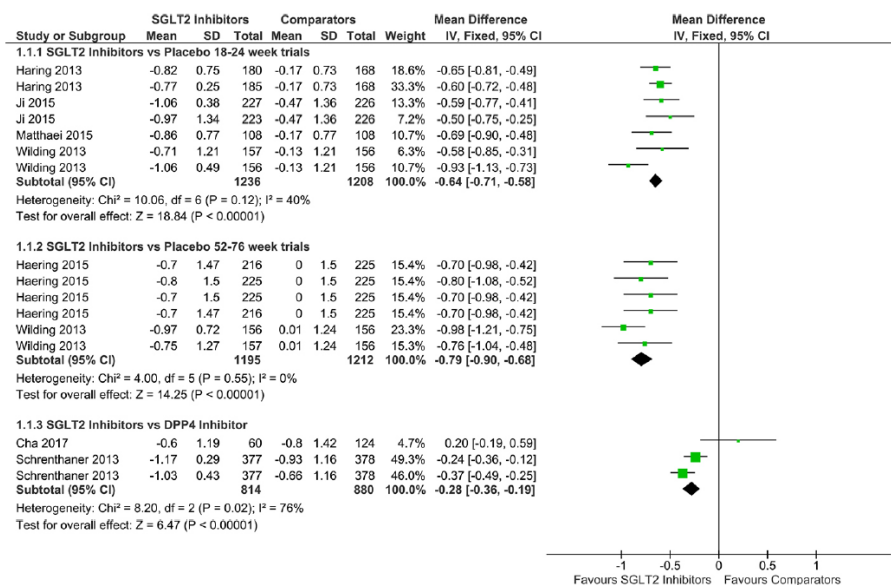
- 3,321 patients treated with SGLT2 vs 1,318 placebo treated patients and 504 comparator (dipeptidyl dipeptidase 4 (DPP4) inhibitors) treated patients as add-on to metformin and SU treatment.
- canagliflozin was used in 3 studies, and empagliflozin in 2 and dapagliflozin in 2 studies.
- 5 studies compared a SGLT2 inhibitor against a placebo-controlled group whereas 2 studies used a DPP4 inhibitor drug as a comparator.
- Five studies investigated 2 doses of SGLT2 inhibitors.
- Age, percentage of males and BMI of the SGLT2 inhibitor treated patients were 56.85 years [95% confidence interval (CI): 56.24, 57.45], 52.12% [50.46, 53.77], and 29.72 kg/m<sup>2</sup> [28.39, 31.06] and those of control patients were 56.69 years [56.11, 57.26], 51.55% [49.91, 53.20] and 29.36 kg/m<sup>2</sup> [28.06, 30.65], respectively.

Qualität der Studien:

- Quality of the included RCTs was high

Studienergebnisse:

*HbA1C*



**Fig. 2** Forest graph showing the mean differences in the changes in percent HbA1c between SGLT2 inhibitors and comparators.

*Safety*

**Table 4** Outcomes of the safety meta-analysis (odds ratios [95% confidence interval]) between SGLT2 inhibitors-treated and placebo-treated groups in the incidence of adverse events (AEs).

| Safety endpoint                 | <i>n</i> | Overall                               | Low dose                              | High dose                             |
|---------------------------------|----------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Any AE/s                        | 2,695    | 1.02 [0.88, 1.17]; <i>p</i> = 0.82    | 0.98 [0.80, 1.19]; <i>p</i> = 0.82    | 1.07 [0.86, 1.32]; <i>p</i> = 0.56    |
| Drug-related AEs                | 2,695    | 1.61 [1.37, 1.89]; <i>p</i> < 0.0001  | 1.63 [1.30, 2.05]; <i>p</i> < 0.0001  | 1.58 [1.25, 2.00]; <i>p</i> < 0.00001 |
| Serious AEs                     | 2,695    | 0.68 [0.51, 0.90]; <i>p</i> = 0.007   | 0.76 [0.52, 1.11]; <i>p</i> = 0.16    | 0.58 [0.38, 0.89]; <i>p</i> = 0.01    |
| AEs causing discontinuation     | 2,695    | 1.09 [0.78, 1.52]; <i>p</i> = 0.62    | 0.95 [0.59, 1.52]; <i>p</i> = 0.82    | 1.25 [0.78, 1.99]; <i>p</i> = 0.35    |
| Male genital tract infections   | 2,695    | 2.73 [1.29, 5.75]; <i>p</i> = 0.009   | 3.04 [1.10, 8.38]; <i>p</i> = 0.03    | 2.38 [0.79, 7.20]; <i>p</i> = 0.12    |
| Female genital tract infections | 2,695    | 4.71 [2.63, 8.44]; <i>p</i> < 0.00001 | 6.59 [2.57, 16.93]; <i>p</i> < 0.0001 | 3.63 [1.71, 7.70]; <i>p</i> = 0.00008 |
| Urinary tract infections        | 2,680    | 1.31 [1.02, 1.67]; <i>p</i> = 0.03    | 1.37 [0.98, 1.91]; <i>p</i> = 0.06    | 1.24 [0.87, 1.77]; <i>p</i> = 0.24    |
| Hypoglycemia                    | 2,244    | 1.75 [1.43, 2.15]; <i>p</i> < 0.00001 | 1.88 [1.42, 2.50]; <i>p</i> < 0.001   | 1.62 [1.20, 2.187]; <i>p</i> < 0.001  |
| Hyperglycemia                   | 1,284    | 0.30 [0.22, 0.42]; <i>p</i> < 0.00001 | 0.30 [0.19, 0.47]; <i>p</i> < 0.00001 | 0.31 [0.20, 0.48]; <i>p</i> < 0.00001 |

### Anmerkung/Fazit der Autoren

As add-on to metformin and sulfonylurea, SGLT2 inhibitors are found significantly more efficacious than placebo and DPP4 inhibitors in improving HbA1c, FPG, and body weight. Systolic and diastolic blood pressures, HDL-cholesterol and triglyceride levels also significantly improved with SGLT2 inhibitor treatment in comparison with placebo controlled patients. Incidence of genital tract infections and hypoglycemic events was significantly higher in SGLT2 inhibitor treated group whereas hyperglycemic events were significantly higher in control group.

---

### Wang K et al., 2018 [104].

SGLT-2 Inhibitors and DPP-4 Inhibitors as Second-Line Drugs in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

#### Fragestellung

To directly compare the efficacy and safety of SGLT-2 inhibitors to those of DPP-4 inhibitors and provide a basis for the selection of second-line drugs in patients with T2DM.

#### Methodik

##### Population:

- Patientes with T2DM

##### Intervention:

- SGLT-2 inhibitors, mono or combined with other drugs

##### Komparator:

- DPP-4 inhibitors, mono or combined with other drugs

##### Endpunkte:

- HbA1c, fasting plasma glucose (FPG) levels, body weight, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), total cholesterol (TC), HDL-cholesterol (HDL-C), LDL-cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG) and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- To July 2018 in PubMed, MEDLINE, the Cochrane Library, EMBASE, Web of Science, CNKI, and Biomedical database

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool
- Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

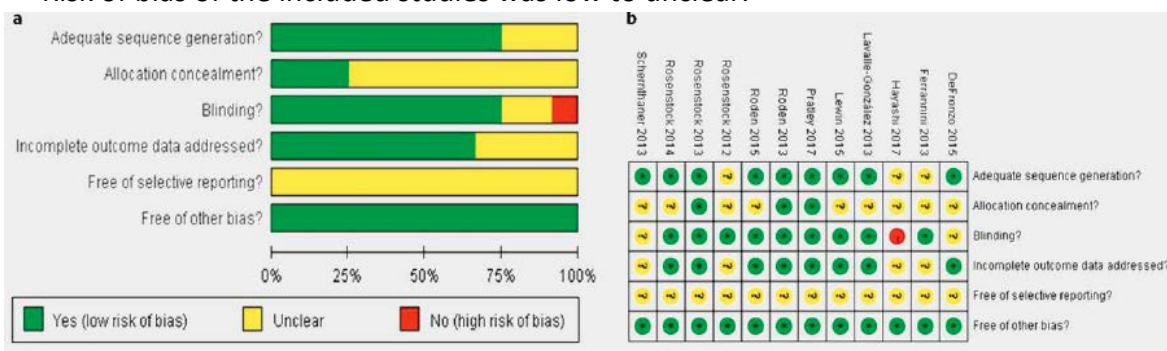
- 12 RCTs including 4342 patients

Charakteristika der Population:

- Background therapy
  - metformin (6 RCTs); None (3 RCTs); metformin + SU (1 RCT); SU, Metformin or  $\alpha$ -Glucosidase inhibitor (1 RCT); glimepiride or insulin glargine (1 RCT)
- no significant differences in baseline characteristics

Qualität der Studien:

- Risk of bias of the included studies was low to unclear.



Studienergebnisse:

- The following table shows the study results. Significant outcomes are highlighted yellow. Outcomes at different timepoints from one study are pooled together (eg. Week 26 and 52)

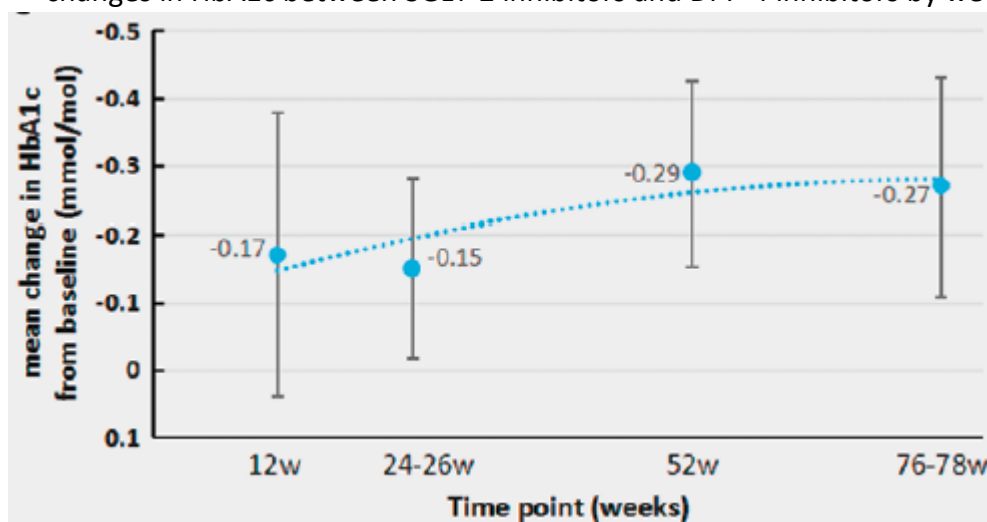




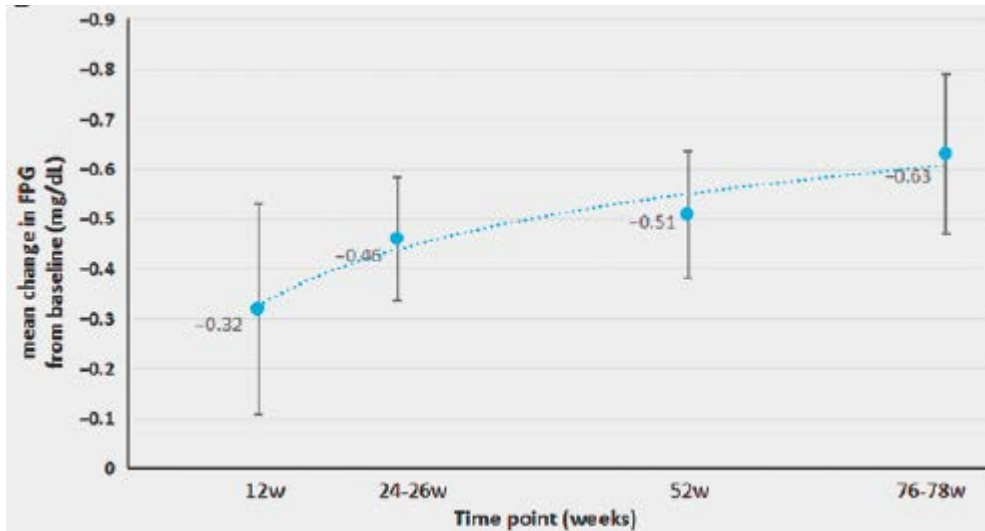
| Outcomes                               | No. of participants (Studies) | Relative effect (95 % CI)  | Quality of the evidence   |
|--|-------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| HbA1c                                  | 4261(12)                      | SMD -0.22 (-0.30 to -0.14) | MODERATE <sup>abg</sup>   |
| FPG                                    | 4261(12)                      | SMD -0.48 (-0.56 to -0.41) | MODERATE <sup>abg</sup>   |
| Body weight                            | 4269(12)                      | SMD -0.72 (-0.81 to -0.63) | LOW <sup>abcg</sup>       |
| Systolic blood pressure                | 3796(10)                      | SMD -0.30 (-0.35 to -0.25) | MODERATE <sup>acg</sup>   |
| Diastolic blood pressure               | 3301(9)                       | SMD -0.26 (-0.33 to -0.20) | LOW <sup>ac</sup>         |
| Total cholesterol                      | 1997(6)                       | SMD 0.12 (0.03 to 0.21)    | LOW <sup>ac</sup>         |
| HDL-cholesterol                        | 2677(7)                       | SMD 0.48 (0.39 to 0.57)    | LOW <sup>abcg</sup>       |
| LDL-cholesterol                        | 2671(7)                       | SMD 0.13 (0.05 to 0.20)    | VERY LOW <sup>acd</sup>   |
| Triglycerides                          | 1961(6)                       | SMD 0.03 (-0.06 to 0.12)   | VERY LOW <sup>acd</sup>   |
| ADR                                    | 4260(11)                      | OR 1.01 (0.95 to 1.07)     | LOW <sup>acd</sup>        |
| Urinary tract infection                | 4260(11)                      | OR 0.96 (0.77 to 1.21)     | LOW <sup>acd</sup>        |
| Genital infection                      | 3722(9)                       | OR 4.49 (2.96 to 6.83)     | MODERATE <sup>acefg</sup> |
| Hypoglycaemia                          | 2234(7)                       | OR 0.77 (0.40 to 1.46)     | VERY LOW <sup>acd</sup>   |
| Headache                               | 938(5)                        | OR 0.64 (0.35 to 1.15)     | VERY LOW <sup>acd</sup>   |
| Pollakiuria                            | 1758(4)                       | OR 2.24 (1.05 to 4.79)     | MODERATE <sup>acefg</sup> |
| Nasopharyngitis                        | 1430(4)                       | OR 0.75 (0.52 to 1.08)     | VERY LOW <sup>acd</sup>   |
| Back pain                              | 1125(4)                       | OR 0.60 (0.34 to 1.05)     | MODERATE <sup>acg</sup>   |
| Hypertension                           | 855(3)                        | OR 0.28 (0.12 to 0.66)     | MODERATE <sup>acg</sup>   |
| Hyperglycaemia                         | 1572(5)                       | OR 0.43 (0.28 to 0.67)     | LOW <sup>ac</sup>         |
| Diarrhoea                              | 843(3)                        | OR 1.17 (0.52 to 2.66)     | VERY LOW <sup>acde</sup>  |
| Upper respiratory tract infection      | 984(3)                        | OR 0.96 (0.61 to 1.52)     | VERY LOW <sup>bcd</sup>   |
| Event consistent with volume depletion | 984(3)                        | OR 0.55 (0.16 to 1.86)     | LOW <sup>cd</sup>         |

<sup>a</sup>Limitations in study design or execution (risk of bias), <sup>b</sup>Inconsistency in results, <sup>c</sup>Indirectness of evidence, <sup>d</sup>Imprecision of results, <sup>e</sup>Publication bias, <sup>f</sup>Magnitude of the effect, <sup>g</sup>Dose-response gradient.

- changes in HbA1c between SGLT-2 inhibitors and DPP-4 inhibitors by week



- changes in FPG between SGLT-2 inhibitors and DPP-4 inhibitors by week



- Sensitivity analysis showed no differences

#### Anmerkung/Fazit der Autoren

In this meta-analysis of 12 randomized controlled trials directly comparing the efficacy and safety between SGLT-2 and DPP-4 inhibitors, SGLT-2 inhibitors were found to be superior to DPP-4 inhibitors for treating type 2 diabetes. The results indicate that these two novel second-line antidiabetic agents both have advantages and disadvantages and thus should be chosen with caution to best suit each individual patient, especially as an add-on therapy after the failure of metformin or another anti-diabetic drug.

#### Kommentare zum Review

- Es ist zu beachten, dass die Ergebnisse der Studien zu verschiedenen Zeitpunkten (z.B. Woche 24 und 52) miteinander gepoolt wurden, sodass Studien mit drei Erhebungszeitpunkten dreifach in die Metaanalyse eingeflossen sind. Mögliche Verzerrungen hierdurch können nicht ausgeschlossen werden. Ausgenommen sind die Endpunkte HbA1c und FPG, für die auch separate Schätzer berechnet wurden.
- Weiterhin ist die heterogene Vor- bzw. Hintergrundtherapie zu beachten wobei diese in 6 Studien aus Metformin bestand. Diese Studien wurden auch von einem weiteren SR von Mishriky BM et al., 2018 [88] (insgesamt 7 Studien), der SGLT-2 Inhibitoren mit DPP-4 Inhibitoren als add-on Therapie zu Metformin verglich, eingeschlossen. Auch hier zeigten sich vergleichbare Ergebnisse, mit signifikant niedrigeren HbA1c Werte und reduziertem Körpergewicht, bei vermehrten Genitalinfektionen bei SGLT-2 Inhibitoren.

---

#### Zhang YJ et al., 2018 [114].

Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes mellitus Meta-analysis of randomized controlled trials

#### Fragestellung

We carried out this meta-analysis to assess the efficiency and safety of EMPA (10 and 25mg once daily) compared with placebo both as monotherapy and as addon therapy to OAD in patients with T2DM.

## Methodik

### Population:

- T2DM

### Intervention:

- EMPA

### Komparator:

- Placebo, placebo as add-on to other antidiabetes therapy

### Endpunkte:

- change from baseline in hemoglobin A1c (HbA1c), proportion of patients with HbA1c  $\geq 7.0\%$  at baseline who reached HbA1c  $< 7.0\%$  at last follow-up; changes from baseline in fasting plasma glucose (PFG); changes from baseline in body weight, proportion of patients with  $> 5.0\%$  reduction in body weight; change from baseline in systolic and diastolic blood pressures

### Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Web of Knowledge, and Pubmed up to May 2018

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 studies (n=7891)

### Charakteristika der Population:

There were 3 trials comparing EMPA vs placebo as monotherapy[13,17,18]; 3 trials comparing EMPA vs placebo as add-on to metformin[4,15,20]; 1 trial comparing EMPA vs placebo as add-on to metformin plus sulfonylurea[16]; 2 trial comparing EMPA vs placebo as add-on to metformin plus linagliptin[6,23]; 1 trial comparing EMPA vs placebo as add-on to pioglitazone or pioglitazone plus metformin[21]; 2 trials comparing EMPA vs placebo as add-on to insulin with or without OADs[3,19]; 1 trial comparing EMPA vs placebo as add-on to linagliptin[2]; 2 trials comparing EMPA vs placebo with other OADs unclear.[5,22]

### Qualität der Studien:

| Study                                     | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) |
|---|---|---|---|---|--|--------------------------------------|
| Barnett et al, NCT01164501                | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    |
| DeFronzo et al, NCT01422876               | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    |
| Ferrannini et al, NCT00789035             | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    |
| Häring et al, NCT01159600[1]              | ?   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    |
| Häring et al, NCT01159600[2]              | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    |
| Kadowaki et al, NCT01193218               | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    |
| Kovacs et al, NCT01210001                 | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    |
| Lewin et al, NCT01422876                  | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    |
| Roden et al, NCT01177813                  | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    |
| Rosenstock et al, NCT00749190[1]          | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    |
| Rosenstock et al, NCT01011869[3]          | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    |
| Rosenstock et al, NCT01306214[2]          | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    |
| Ross et al, eudract number 2012-000905-53 | ?   | ?                                       | ?   | ?   | ?  | ?                                    |
| Søfteland et al, NCT01734785              | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    |
| Tikkanen et al, NCT01370005               | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    |

### Studienergebnisse:

Subgroup analysis of efficacy effect sizes (e.g., change from baseline in HbA1c, proportion of patient with HbA1c >7% who had HbA1c <7% and change from baseline in FPG) according to concomitant therapy of EMPA on type 2 diabetes mellitus.

|  | Change from baseline in HbA1c (%) |                     |  | Proportion of patient with HbA1c >7% who had HbA1c <7% |                     | change from baseline in FPG                        |              |                     |   |
|--|-----------------------------------|---------------------|--|--|---------------------|--|--------------|---------------------|---|
|  | No. of study                      | No. of participants | WMD (95% CI)<br>Heterogeneity                      | No. of study   | No. of participants | RR (95% CI)<br>heterogeneity                       | No. of study | No. of participants | WMD (95% CI)<br>heterogeneity                         |
| EMPA monotherapy   | 3                                 | 1335                | -0.74 (-0.84, -0.64)<br>P=.54, I <sup>2</sup> =0%  | 2  | 1019                | 4.63 (1.64, 13.09)<br>P=.07, I <sup>2</sup> =69%   | 3            | 1335                | -2.01 (-2.52, -1.49)<br>P=.004, I <sup>2</sup> =82%   |
| EMPA add-on to metformin                                   | 3                                 | 1351                | -0.58 (-0.71, -0.46)<br>P=.12, I <sup>2</sup> =53% | 2  | 1054                | 1.90 (1.33, 2.71)<br>P=.27, I <sup>2</sup> =17%    | 3            | 1707                | -1.48 (-1.67, -1.29)<br>P=.41, I <sup>2</sup> =0%     |
| EMPA add-on to metformin plus sulfonylurea                 | 1                                 | 666                 | -0.63 (-0.75, -0.51)<br>not applicable             | 1  | 627                 | 3.18 (2.04, 4.95)<br>not applicable                | 1            | 666                 | -1.60 (-1.86, -1.34)<br>not applicable                |
| EMPA add-on to metformin plus linagliptin                  | 2                                 | 715                 | -0.68 (-0.78, -0.58)<br>P=.39, I <sup>2</sup> =0%  | 2  | 677                 | 1.85 (1.42, 2.39)<br>P=.51, I <sup>2</sup> =0%     | 2            | 721                 | -1.64 (-2.21, -1.07)<br>P=.06, I <sup>2</sup> =71%    |
| EMPA add-on to pioglitazone or pioglitazone plus metformin | 1                                 | 501                 | -0.54 (-0.71, -0.38)<br>not applicable             | 1  | 466                 | 3.49 (1.97, 6.19)<br>not applicable                | 1            | 496                 | -1.44 (-1.80, -1.08)<br>not applicable                |
| EMPA add-on to insulin with or without OAD                 | 2                                 | 701                 | -0.47 (-0.62, -0.32)<br>P=.40, I <sup>2</sup> =0%  | 2  | 1045                | 1.81 (1.37, 2.39)<br>P=.52, I <sup>2</sup> =0%     | 2            | 840                 | -0.92 (-1.25, -0.59)<br>P=.88, I <sup>2</sup> =0%     |
| EMPA add-on to linagliptin                                 | 1                                 | 402                 | -0.73 (-0.94, -0.53)<br>not applicable             | 1  | 370                 | 1.82 (1.39, 2.39)<br>not applicable                | 1            | 402                 | -1.52 (-1.91, -1.13)<br>not applicable                |
| EMPA with background OAD therapy unclear                   | 2                                 | 1547                | -0.56 (-0.73, -0.40)<br>P=.04, I <sup>2</sup> =76% | 1  | 290                 | 3.09 (1.35, 7.04)<br>not applicable                | 2            | 1561                | -1.28 (-1.76, -0.80)<br>P=.04, I <sup>2</sup> =76%    |
| Overall effect   | 15                                | 7218                | -0.62 (-0.67, -0.57)<br>P=.03, I <sup>2</sup> =45% | 13   | 6122                | 2.20 (1.68, 2.87)<br>P<.00001, I <sup>2</sup> =82% | 15           | 7728                | -1.52 (-1.72, -1.32)<br>P<.00001, I <sup>2</sup> =79% |

95% CI = 95% confidence interval, EMPA = empagliflozin, HbA1c = hemoglobin A1c, No = number, OAD = other oral antidiabetic agent, FPG = fasting plasma glucose, RR = relative risk, WMD = weight mean difference.

|  | Change from baseline in body weight |                     |   |
|--|-------------------------------------|---------------------|---|
|  | No. of study                        | No. of participants | WMD (95% CI) heterogeneity                |
| EMPA monotherapy   | 3                                   | 1335                | -1.87 (-2.19, -1.54)<br>$P=.28, I^2=22\%$ |
| EMPA add-on to metformin                                   | 3                                   | 1814                | -1.81 (-2.11, -1.52)<br>$P=.56, I^2=0\%$  |
| EMPA add-on to metformin plus sulfonylurea                 | 1                                   | 666                 | -1.88 (-2.25, -1.52)<br>not applicable    |
| EMPA add-on to metformin plus linagliptin                  | 2                                   | 725                 | -2.49 (-2.90, -2.08)<br>$P=.75, I^2=0\%$  |
| EMPA add-on to pioglitazone or pioglitazone plus metformin | 1                                   | 498                 | -1.88 (-2.36, -1.41)<br>not applicable    |
| EMPA add-on to insulin with or without OAD                 | 2                                   | 846                 | -2.56 (-3.26, -1.86)<br>$P=.62, I^2=0\%$  |
| EMPA add-on to linagliptin                                 | 1                                   | 402                 | -1.50 (-2.45, -0.54)<br>not applicable    |
| EMPA with background OAD therapy unclear                   | 2                                   | 1561                | -1.68 (-1.93, -1.43)<br>$P=.49, I^2=0\%$  |
| Overall effect   | 15                                  | 7847                | -1.91 (-2.07, -1.75)<br>$P=.13, I^2=30\%$ |

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, it is demonstrated that EMPA therapy can improve glycemia, weight and blood pressure control, and was well tolerated except for increased genital infections in patients with T2DM. We recommend that EMPA should be offered to patients with T2DM, especially to patient who are overweight or at risk for body weight gain. As for combination therapy, we recommend EMPA firstly added to metformin, metformin plus sulfonylurea, metformin plus linagliptin, pioglitazone or pioglitazone plus metformin, insulin with or without OAD and linagliptin.

---

### Yang Y et al., 2017 [110].

Safety and efficiency of SGLT2 inhibitor combining with insulin in subjects with diabetes: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

#### Fragestellung

We aimed to assess the safety and efficiency of the novel sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor in combinations with insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus (T1DM and T2DM).

#### Methodik

##### Population:

- more than 18 years old, HbA1c between 7% and 12%, treated by insulin who were diabetes mellitus diagnosed by WHO diagnostic criteria

##### Intervention:

- SGLT2 inhibitors plus insulin versus placebo plus insulin or only insulin no matter the dose and kind of SGLT2 inhibitor and insulin

##### Komparator:

- placebo combined with insulin or only insulin in which the insulin method was same to experimental group

#### Endpunkte:

- adverse reactions including hypoglycemia, UTI, and GTI, the effective indicators including HbA1c and fasting plasma glucose (FPG)

#### Recherche/Suchzeitraum:

- from January 2010 to December 2016

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane System Evaluate Method

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 with 3069 Patients

##### Charakteristika der Population:

- 8 of 9 studies double-blinded, randomized, placebo-controlled trials,
- 1 study randomized no placebo control trail,
- 2 studies Ila pilot trials;
- 1 study single-center,
- 6 studies multicentre
- experimental group in 9 studies SGLT2 inhibitor combined with insulin,
  - SGLT2 inhibitors were respectively dapagliflozin (3 studies), empagliflozin (3 studies), sapagliflozin (1 study), canagliflozin (1 study), and tofogliflozin (1 study),
  - control group were placebo with insulin or insulin itself
- Insulin therapy was not limited as long as the insulin therapy was the same in both 2 groups
- Intervention duration ranged from 2 to 78 weeks

##### Qualität der Studien:

- studies had low risk of bias

##### Studienergebnisse:

- Body weight
  - reduction was 2.53kg with SGLT2 inhibitors as add-on treatment in DM2 compared with placebo
  - n=696, MD -2,53 kg, 95%CI [-3,50 to -1,56], P<.00001
- Risk of GTI
  - events of GTI higher in SGLT2 inhibitors group compared with control group (OR 4,28, 95%CI [2,00-9,16], P=.0002)
- Risk of hypoglycemia and UTI
  - no statistical difference in the incidence of hypoglycemia (but a tendency to increase) and urinary infection

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

SGLT2 inhibitors have improved the HbA1c, FPG, and body weight when combined with insulin and decreased the dose of insulin without increasing the risk of hypoglycemia. However, SGLT2 inhibitor was proved to be related to the events of GTI, despite SGLT2 inhibitors

appeared to be well tolerated. We suggest that more monitoring should be done to prevent the events of GTI, and more randomized controlled trials should be planned next step

## Systematische Reviews zu Metformin oder Insulin Therapien

---

### Monami M et al., 2021 [90].

Effect of metformin on all-cause mortality and major adverse cardiovascular events: An updated meta-analysis of randomized controlled trials.

#### Fragestellung

to perform a systematic review and meta-analysis on the effect of metformin on on major adverse cardiovascular events (MACEs) and all-cause mortality.

#### Methodik

##### Population:

- Patients with type 2 diabetes

##### Intervention:

- metformin

##### Komparator:

- current care or other active comparators or placebo

##### Endpunkte:

- MACE and all-cause mortality at  $\geq 52$  weeks

##### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE and EMBASE search on August 31st, 2020

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool
- GRADE for overall quality of evidence

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 trials fulfilling the inclusion criteria was identified for MACE and 13 for all-cause mortality.

##### Charakteristika der Studien/ Population:

###### *All-cause mortality*

- Mean trial duration: 131 weeks;
- most of the trials with active comparators
- mean age 55 years

###### *MACE*

- the 2 trials compared metformin vs active comparators
- trial duraion were 256 and 577 weeks;



Qualität der Studien:

- Risk of bias was generally low, with the exception of blinding procedures.

Studienergebnisse:

MACE:

- Metformin was associated with a lower risk of MACEs compared with comparator treatments (n = 2 RCTs; MH-OR 0.52 [0.37, 0.73]), p < 0.001 (moderate quality of evidence)

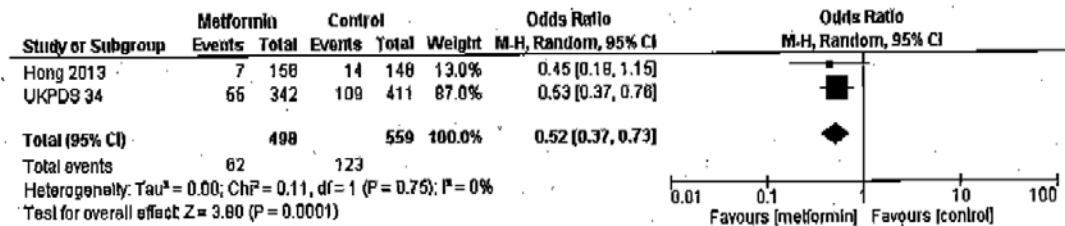


Figure 1 Risk of major adverse cardiovascular events (MACE) with metformin versus other active comparators approved by EMA and currently used in Europe (MH-OR, 95% CI: Mantel-Haenzel Odds Ratio, with 95% of Confidence Intervals).

All-cause mortality

- Overall: no sign. stat. difference:

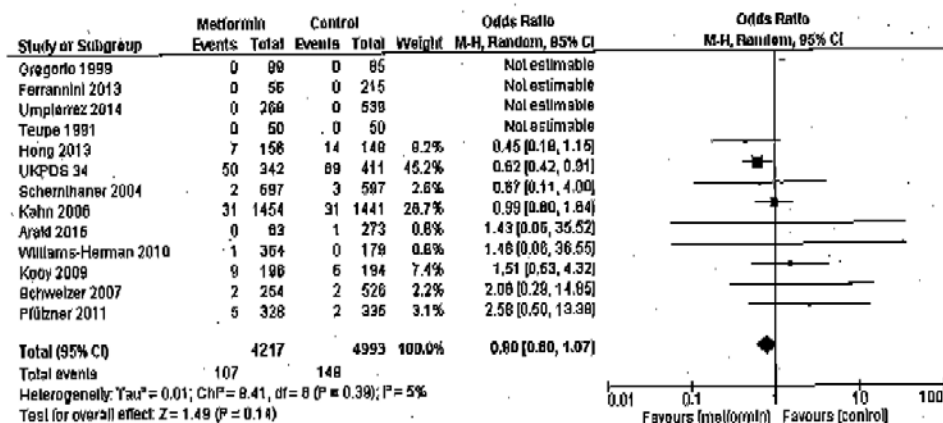


Figure 2 Risk of all-cause mortality with metformin versus other active comparators approved by EMA and currently used in Europe (MH-OR, 95% CI: Mantel-Haenzel Odds Ratio, with 95% of Confidence Intervals).

- No significant stat. Difference in risk of all-cause mortality for metformin in comparison with different classes of anti-hyperglycaemic drugs

**Anmerkung/Fazit der Autoren**

This meta-analysis suggests that metformin is associated with a lower risk of MACE, when compared with other anti-hyperglycaemic drugs.

**Home PD et al., 2020 [62].**

Efficacy and safety of iGlarLixi versus IDegLira in adults with type 2 diabetes inadequately controlled by glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic literature review and indirect treatment comparison



## **Fragestellung**

To estimate the relative treatment effect between the fixed-ratio combinations iGlarLixi and IDegLira (glucagon-like peptide 1 receptor agonist with basal insulin) in people with type 2 diabetes inadequately controlled on a glucagon-like peptide 1 receptor agonist.

## **Methodik**

### Population:

- T2DM

### Intervention:

- fixed-ratio combinations iGlarLixi

### Komparator:

- IDegLira (glucagon-like peptide 1 receptor agonist with basal insulin)

### Endpunkte:

- change in HbA1c; proportion reaching HbA1c <6.5% (<48 mmol/mol) and HbA1c <7.0% (<53 mmol/mol) targets relative to the respective GLP-1RA arm, change in fasting plasma glucose (FPG); parameters derived from selfmonitored plasma glucose (SMPG) profiles; change in body weight;
- incidence and event rate of hypoglycaemia, including total, symptomatic, severe, confirmed and combinations thereof. Treatment emergent adverse events (AEs)

### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Embase and CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), published between January 2005 and January 2019
- Recent conference proceedings searched in Embase included those from the International Diabetes Federation, ADA and EASD from 2017 to 2018. Additional literature was identified by 'hand search' review of the reference lists of the articles found via the database search.

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2

## Charakteristika der Population:

**TABLE 1** Baseline demographics and disease characteristics in DUAL III and LixiLan-G

|                               | LixiLan-G <sup>12</sup> |                     | DUAL III <sup>15</sup> |                   |
|-------------------------------|-------------------------|---------------------|------------------------|-------------------|
|                               | iGlarLixi (n = 257)     | GLP-1RA (n = 257)   | IDegLira (n = 292)     | GLP-1RA (n = 146) |
| Age, years                    | 59.2 ± 9.6              | 60.0 ± 10.3         | 58.3 ± 9.9             | 58.4 ± 8.8        |
| Sex, male                     | 49                      | 56                  | 52.4                   | 48.6              |
| Race                          |                         |                     |                        |                   |
| Asian                         | 1.2                     | 1.6                 | 2.1                    | 1.4               |
| Black                         | 4.7                     | 2.7                 | 5.1                    | 8.2               |
| White                         | 93.8                    | 94.9                | 92.1                   | 89.7              |
| Other                         | 0.4                     | 0.8                 | 0.6                    | 0.7               |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>        | 32.8 ± 4.4              | 33.0 ± 4.4          | 32.9 ± 4.4             | 33.0 ± 4.1        |
| Body weight, kg               | –                       | –                   | 95.6 ± 16.6            | 95.5 ± 17.3       |
| HbA1c                         |                         |                     |                        |                   |
| %                             | 7.9 ± 0.6               | 7.9 ± 0.5           | 7.8 ± 0.6              | 7.7 ± 0.6         |
| mmol/mol                      | 63 ± 7 <sup>a</sup>     | 63 ± 5 <sup>a</sup> | 62 ± 6                 | 61 ± 7            |
| FPG                           |                         |                     |                        |                   |
| mmol/L                        | 9.1 ± 2.1               | 9.5 ± 1.9           | 9.0 ± 2.1              | 9.4 ± 2.3         |
| mg/dL                         | 163 ± 38                | 170 ± 35            | 162 ± 38               | 169 ± 42          |
| Fasting SMPG                  |                         |                     |                        |                   |
| mmol/L                        | 8.6 ± 3.1               | 8.8 ± 3.3           | 8.7 ± NR               | 9.1 ± NR          |
| mg/dL                         | 155 ± 56                | 158 ± 59            | 157 ± NR               | 164 ± NR          |
| Duration of T2D, years        | 11.2 ± 7.4              | 11.0 ± 6.1          | 10.4 ± 5.8             | 10.4 ± 5.8        |
| Previous GLP-1RA              |                         |                     |                        |                   |
| Liraglutide                   | 52.5                    | 56.4                | 79.5                   | 79.5              |
| Exenatide                     | 7.0                     | 3.5                 | 20.5                   | 20.5              |
| Dulaglutide                   | 21.0                    | 19.8                | –                      | –                 |
| Exenatide ER                  | 17.5                    | 18.7                | –                      | –                 |
| Albiglutide                   | 1.9                     | 1.6                 | –                      | –                 |
| Previous OAD use              |                         |                     |                        |                   |
| Metformin alone               | 85.2 <sup>b</sup>       | 81.3 <sup>b</sup>   | 74.3                   | 74.0              |
| Metformin + SU                | –                       | –                   | 20.9                   | 21.9              |
| Metformin + pioglitazone      | 4.7                     | 8.6                 | 2.4                    | 2.7               |
| Metformin + SU + pioglitazone | –                       | –                   | 2.4                    | 1.4               |
| Metformin + SGLT2 inhibitor   | 10.1                    | 10.1                | –                      | –                 |

Note: Data are presented as % or mean ± SD.

Abbreviations: BMI, body mass index; ER, extended release; FPG, fasting plasma glucose; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA1c, glycated haemoglobin; OAD, oral antihyperglycaemic drug; SD, standard deviation; SGLT2, sodium glucose cotransporter 2; SMPG, self-measured plasma glucose; SU, sulphonylurea; T2D, type 2 diabetes.

<sup>a</sup>Not reported in paper, but calculated from reported percentage data.

<sup>b</sup>Not reported in paper, but as all participants were taking metformin with or without pioglitazone and with or without an SGLT2 inhibitor this was calculated using metformin + pioglitazone use and metformin + SGLT2 inhibitor use.

## Qualität der Studien:

- Keine Angaben

## Studienergebnisse:

- Blood glucose control
- The mean HbA1c reduced from 7.8 ± 0.6% (62 ± 7 mmol/mol) at baseline to 6.4 ± 0.8% (46 ± 9 mmol/mol) at week 26 for IDegLira and from 7.8 ± 0.6% (62 ± 7 mmol/mol) at baseline to 6.7 ± 0.8% (50 ± 9 mmol/mol) at week 26 for iGlarLixi (Table 2).<sup>12,15</sup> The results of the ITC analysis showed the mean difference between IDegLira and iGlarLixi in the change in HbA1c from baseline to week 26 was –0.36 (95% CrI –0.58, –0.14) %-units [–3.9 (–6.3, –1.5) mmol/mol; Figure 1A]. In both trials, HbA1c targets were ≤6.5% (≤48 mmol/mol) and <7.0% (<53 mmol/mol); more participants reached HbA1c targets with IDegLira or iGlarLixi than GLP-1RAs, but absolute attainment differed between studies for the GLP-1RA arms (Table 2).<sup>12,15</sup> Adjusting for this, the relative risk of IDegLira compared with iGlarLixi for the ≤6.5% target was 0.94 (95% CrI 0.65, 1.39) and for the <7.0% target was 1.04 (95% CrI 0.85, 1.27; Figure 1B). The mean difference between IDegLira and iGlarLixi for change in FPG from baseline to week 26 was significant in

favour of IDegLira:  $-1.00$  (95% CrI  $-1.57, -0.43$ ) mmol/L. In LixiLan-G, participants collected a seven-point SMPG profile (postprandial 2 h after meals) on two separate days at baseline and week 26.<sup>12</sup> In DUAL III, participants measured a nine-point SMPG profile adding a 04:00 h and following day breakfast test (postprandial 90 min after meals), at baseline and week 26.<sup>15</sup> In both trials, pre- and post-breakfast and mean pre- and postprandial SMPG values were significantly lower with the FRC than the GLP-1RA comparator (Table S4).<sup>12,15</sup> However SMPG levels at baseline and week 26 were highly variable in the GLP-1RA arms. Mean differences in pre- and post-breakfast, as well as daily average pre- and postprandial SMPG did not favour either FRC statistically, but credible intervals were wide (Figure 1A).

**TABLE 2** Glucose control and body weight outcomes in DUAL III and LixiLan-G

|   | LixiLan-G <sup>12</sup>              |                   | DUAL III <sup>15</sup>                         |                       |
|---|--------------------------------------|-------------------|--|-----------------------|
|   | iGlarLixi (n = 252)                  | GLP-1RA (n = 253) | IDegLira (n = 292)                             | GLP-1RA (n = 146)     |
| <b>HbA1c, %</b>                           |                                      |                   |  |                       |
| Baseline                                  | 7.8 ± 0.6                            | 7.8 ± 0.6         | 7.8 ± 0.6                                      | 7.7 ± 0.5             |
| Week 26                                   | 6.7 ± 0.8                            | 7.4 ± 0.8         | 6.4 ± 0.8                                      | 7.4 ± 1.0             |
| LS mean difference, P                     | $-0.6$ ( $-0.8, -0.5$ ), <0.0001     |                   | NC   |                       |
| Difference, P                             | NC                                   |                   | $-0.94$ ( $-1.11, -0.78$ ), <0.001             |                       |
| <b>HbA1c, mmol/mol<sup>a</sup></b>        |                                      |                   |  |                       |
| Baseline                                  | 62 ± 7                               | 62 ± 7            | 62 ± 6   | 61 ± 7                |
| Week 26                                   | 50 ± 9                               | 57 ± 9            | 46 ± 9   | 57 ± 11               |
| LS mean difference, P                     | $-7$ ( $-9, -6$ ), <0.0001           |                   | NC   |                       |
| Difference, P                             | NC                                   |                   | $-10$ ( $-12, -9$ ), <0.001                    |                       |
| <b>HbA1c target attainment (26 weeks)</b> |                                      |                   |  |                       |
| <6.5% (<48 mmol/mol), %                   | 41                                   | 10                | 63   | 23                    |
| Difference, P                             | 30.6 (23.6, 37.6), <0.0001           |                   | NC   |                       |
| Estimated odds ratio, P                   | NC                                   |                   | 7.5 (4.6, 12.4), <0.001                        |                       |
| <7.0% (<53 mmol/mol), %                   | 61.9                                 | 26.6              | 75   | 36                    |
| Difference, P                             | 36.1 (28.1, 44.0), <0.001            |                   | NC   |                       |
| Odds ratio, P                             | NC                                   |                   | 6.84 (4.28 to 10.94), <0.001                   |                       |
| <b>FPG, mmol/L</b>                        |                                      |                   |  |                       |
| Baseline, mean ± SD                       | 9.1 ± 2.1                            | 9.5 ± 1.9         | 9.0 ± 2.1                                      | 9.4 ± 2.3             |
| Week 26, mean ± SD                        | 6.9 ± 1.7                            | 8.7 ± 2.0         | 6.0 ± 1.6                                      | 8.8 ± 2.7             |
| LS mean difference, P                     | $-1.7$ ( $-2.0$ to $-1.3$ ), <0.0001 |                   | NC   |                       |
| Difference, P                             | NC                                   |                   | $-2.6$ ( $-3.0$ to $-2.3$ ), <0.001            |                       |
| <b>FPG, mg/dL</b>                         |                                      |                   |  |                       |
| Baseline, mean ± SD                       | 163 ± 38                             | 170 ± 35          | 162 ± 38 <sup>b</sup>                          | 169 ± 42 <sup>b</sup> |
| Week 26, mean ± SD                        | 124 ± 30                             | 156 ± 36          | 108 ± 29 <sup>b</sup>                          | 158 ± 49 <sup>b</sup> |
| LS mean difference, P                     | $-30$ ( $-36$ to $-24$ ), <0.0001    |                   | NC   |                       |
| Difference, P                             | NC                                   |                   | $-48$ ( $-55$ to $-41$ ) <sup>c</sup> , <0.001 |                       |
| <b>Body weight, kg</b>                    |                                      |                   |  |                       |
| Baseline, mean ± SD                       | NR                                   | NR                | 95.6 ± 16.6                                    | 95.5 ± 17.3           |
| Week 26, mean ± SD                        | +1.9 ± NR                            | -1.2 ± NR         | +2.0 ± 3.9                                     | -0.8 ± 3.0            |
| LS mean difference, P                     | +3.0 (2.42 to 3.64), NR              |                   | NC   |                       |
| Difference, P                             | NC                                   |                   | +2.9 (2.2 to 3.6), <0.001                      |                       |

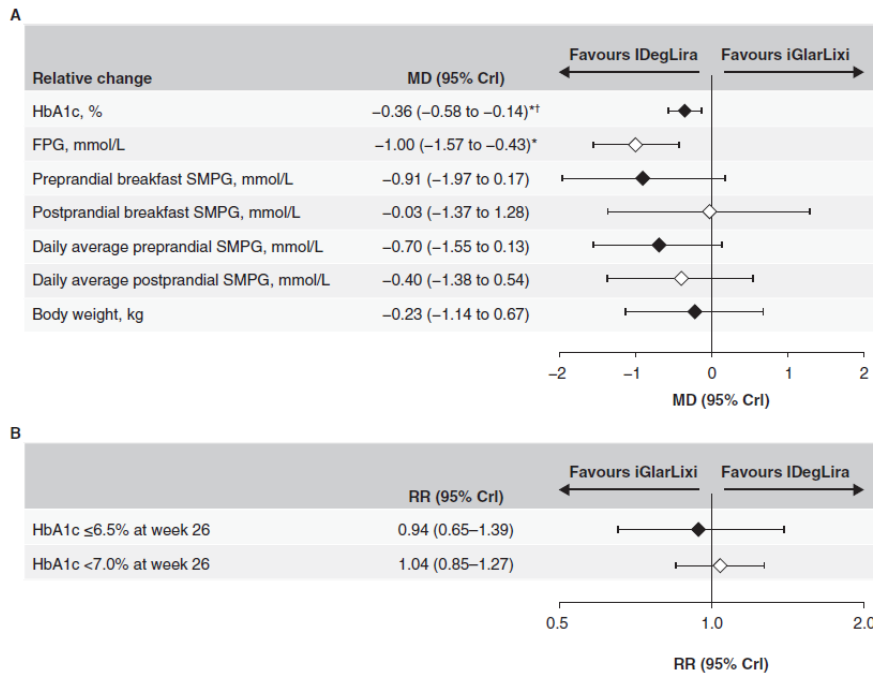
Note: Data are mean ± SD, %, difference (95% CrI), or P value.

Note: The table includes only data as presented in the LixiLan-G and DUAL III publications, except week 26 FPG and FPG treatment difference data for DUAL III, which was only provided in mg/dL and then converted during our analyses to mmol/L. HbA1c mmol/mol data were also converted from percentage data.

Abbreviations: CrI, credible interval; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA1c, glycated haemoglobin; LS, least squares; NC, not calculated in publication; NR, not reported in publication; SD, standard deviation.

<sup>a</sup>Not reported in the manuscript but calculated from reported % data.

<sup>b</sup>Calculated from mmol/L data.



- 
- **Body weight**
- In both trials, mean weight increased in the FRC group relative to the GLP-1RA group (Table 2)<sup>12,15</sup>; however, comparative analyses did not suggest differences in weight at week 26 between IDegLira and iGlarLixi.

**TABLE 2** Glucose control and body weight outcomes in DUAL III and LixiLan-G

|   | LixiLan-G <sup>12</sup>      |                   | DUAL III <sup>15</sup>                 |                       |
|---|------------------------------|-------------------|--|-----------------------|
|   | IGlarLixi (n = 252)          | GLP-1RA (n = 253) | IDegLira (n = 292)                     | GLP-1RA (n = 146)     |
| <b>HbA1c, %</b>                           |                              |                   |  |                       |
| Baseline                                  | 7.8 ± 0.6                    | 7.8 ± 0.6         | 7.8 ± 0.6                              | 7.7 ± 0.5             |
| Week 26                                   | 6.7 ± 0.8                    | 7.4 ± 0.8         | 6.4 ± 0.8                              | 7.4 ± 1.0             |
| LS mean difference, P                     | -0.6 (-0.8, -0.5), <0.0001   |                   | NC                                     |                       |
| Difference, P                             | NC                           |                   | -0.94 (-1.11, -0.78), <0.001           |                       |
| <b>HbA1c, mmol/mol<sup>a</sup></b>        |                              |                   |  |                       |
| Baseline                                  | 62 ± 7                       | 62 ± 7            | 62 ± 6                                 | 61 ± 7                |
| Week 26                                   | 50 ± 9                       | 57 ± 9            | 46 ± 9                                 | 57 ± 11               |
| LS mean difference, P                     | -7 (-9, -6), <0.0001         |                   | NC                                     |                       |
| Difference, P                             | NC                           |                   | -10 (-12, -9), <0.001                  |                       |
| <b>HbA1c target attainment (26 weeks)</b> |                              |                   |  |                       |
| ≤6.5% (≤48 mmol/mol), %                   | 41                           | 10                | 63                                     | 23                    |
| Difference, P                             | 30.6 (23.6, 37.6), <0.0001   |                   | NC                                     |                       |
| Estimated odds ratio, P                   | NC                           |                   | 7.5 (4.6, 12.4), <0.001                |                       |
| <7.0% (<53 mmol/mol), %                   | 61.9                         | 26.6              | 75                                     | 36                    |
| Difference, P                             | 36.1 (28.1, 44.0), <0.001    |                   | NC                                     |                       |
| Odds ratio, P                             | NC                           |                   | 6.84 (4.28 to 10.94), <0.001           |                       |
| <b>FPG, mmol/L</b>                        |                              |                   |  |                       |
| Baseline, mean ± SD                       | 9.1 ± 2.1                    | 9.5 ± 1.9         | 9.0 ± 2.1                              | 9.4 ± 2.3             |
| Week 26, mean ± SD                        | 6.9 ± 1.7                    | 8.7 ± 2.0         | 6.0 ± 1.6                              | 8.8 ± 2.7             |
| LS mean difference, P                     | -1.7 (-2.0 to -1.3), <0.0001 |                   | NC                                     |                       |
| Difference, P                             | NC                           |                   | -2.6 (-3.0 to -2.3), <0.001            |                       |
| <b>FPG, mg/dL</b>                         |                              |                   |  |                       |
| Baseline, mean ± SD                       | 163 ± 38                     | 170 ± 35          | 162 ± 38 <sup>b</sup>                  | 169 ± 42 <sup>b</sup> |
| Week 26, mean ± SD                        | 124 ± 30                     | 156 ± 36          | 108 ± 29 <sup>b</sup>                  | 158 ± 49 <sup>b</sup> |
| LS mean difference, P                     | -30 (-36 to -24), <0.0001    |                   | NC                                     |                       |
| Difference, P                             | NC                           |                   | -48 (-55 to -41) <sup>b</sup> , <0.001 |                       |
| <b>Body weight, kg</b>                    |                              |                   |  |                       |
| Baseline, mean ± SD                       | NR                           | NR                | 95.6 ± 16.6                            | 95.5 ± 17.3           |
| Week 26, mean ± SD                        | +1.9 ± NR                    | -1.2 ± NR         | +2.0 ± 3.9                             | -0.8 ± 3.0            |
| LS mean difference, P                     | +3.0 (2.42 to 3.64), NR      |                   | NC                                     |                       |
| Difference, P                             | NC                           |                   | +2.9 (2.2 to 3.6), <0.001              |                       |

Note: Data are mean ± SD, %, difference (95% CrI), or P value.

Note: The table includes only data as presented in the LixiLan-G and DUAL III publications, except week 26 FPG and FPG treatment difference data for DUAL III, which was only provided in mg/dL and then converted during our analyses to mmol/L. HbA1c mmol/mol data were also converted from percentage data.

Abbreviations: CrI, credible interval; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA1c, glycated haemoglobin; LS, least squares; NC, not calculated in publication; NR, not reported in publication; SD, standard deviation.

<sup>a</sup>Not reported in the manuscript but calculated from reported % data.

<sup>b</sup>Calculated from mmol/L data.

- 
- Hypoglycaemia
  - Table 3 presents the proportions of participants with hypoglycaemia and event rates as reported in the DUAL III and LixiLan-G trials. Comparisons of hypoglycaemic episodes were limited by differing definitions and plasma glucose cut-offs for hypoglycaemia, sulphonylurea use in DUAL III but not in LixiLan-G, and the very low rates of hypoglycaemia in the GLP-1RA comparator arms (Table 3). Accordingly, hypoglycaemia results are only presented descriptively. In DUAL III, hypoglycaemia was defined as confirmed hypoglycaemia with plasma glucose ≤3.1 mmol/L (≤56 mg/dL) or severe hypoglycaemia that required third-party assistance, whereas in LixiLan-G, hypoglycaemia was documented symptomatic with plasma glucose ≤3.9 mmol/L (≤70 mg/dL) and for a separate analysis <3.0 mmol/L (<54 mg/dL).

**TABLE 3** Hypoglycaemia outcomes in the DUAL III and LixiLan-G studies

|   | LixiLan-G <sup>12</sup> |                   | DUAL III <sup>15</sup> |                   |
|---|-------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|
|   | iGlarLixi (n = 255)     | GLP-1RA (n = 256) | IDegLira (n = 291)     | GLP-1RA (n = 145) |
| Confirmed [ $\leq 3.1$ mmol/L ( $\leq 56$ mg/dL)] or severe hypoglycaemia <sup>a</sup> , n (%); events per patient-year |                         |                   |                        |                   |
| All participants  | NR                      | NR                | 93 (32); 2.82          | 4 (2.8); 0.12     |
| SU-treated participants   | NR                      | NR                | 31/68 (46); 6.34       | 4/34 (12); 0.51   |
| No SU   |                         |                   | 62/223 (28); 1.75      | 0/111 (0); 0      |
| Nocturnal (00:01–05:59 h) confirmed [ $\leq 3.1$ mmol/L ( $\leq 56$ mg/dL)], n (%); events per patient-year             |                         |                   |                        |                   |
| All participants  | NR                      | NR                | 32 (11); 0.45          | 1 (0.7); 0.02     |
| Documented symptomatic [ $\leq 3.9$ mmol/L ( $\leq 70$ mg/dL)], n (%); events per patient-year                          |                         |                   |                        |                   |
| All participants (no SU)  | 71 (27.8); 1.54         | 6 (2.3); 0.08     | NR                     | NR                |
| Documented symptomatic [ $< 3.0$ mmol/L ( $< 54$ mg/dL)], n (%); events per patient-year                                |                         |                   |                        |                   |
| All participants (no SU)  | 24 (9.4); 0.25          | 1 (0.4); $< 0.01$ | NR                     | NR                |
| Severe hypoglycaemia, <sup>a</sup> n (%)  |                         |                   |                        |                   |
| All participants  | 1 (0.4)                 | 0                 | 1 (0.3)                | 0                 |

Abbreviations: GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HbA1c, glycated haemoglobin; NR, not reported in publication; SU, sulphonylurea.

<sup>a</sup>An event requiring the assistance of another person.

- Incidence of confirmed hypoglycaemia ( $\leq 3.1$  mmol/L) in participants with no sulphonylurea use was 28% for IDegLira in DUAL III versus 0% for the GLP-1RA arm. Incidence of documented symptomatic hypoglycaemia ( $< 3.0$  mmol/L) was 9.4% for iGlarLixi in LixiLan-G versus 0.4% for its GLP-1RA arm. Hypoglycaemia event occurred in each FRC arm of each study, versus none in the comparator groups.
- Safety
  - In LixiLan-G, 63.9% of participants in the iGlarLixi group and 47.3% in the GLP-1RA group reported at least one AE. The most commonly reported AEs across treatment groups were nasopharyngitis, nausea and diarrhoea. Nausea occurred in 8.6% and 2.3% of participants in the iGlarLixi and GLP-1RA groups. Serious AEs were reported in 3.9% of the iGlarLixi group and 3.5% of the GLP-1RA group. Discontinuations due to an AE occurred in 3.5% and 0% of participants, respectively. In DUAL III, AE were reported by 65.6% of participants in the IDegLira group and 63.4% in the GLP-1RA group. The most commonly reported AEs across treatment groups were nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, increased lipase, headache and diarrhoea.
  - Nausea occurred in 3.1% of participants in the IDegLira group and 4.1% of the GLP-1RA group. Serious AEs were reported in 3.1% of the IDegLira group and 2.1% of the GLP-1RA group. One participant treated with IDegLira and two with GLP-1RA discontinued due to AEs.<sup>15</sup> No unexplained or unexpected serious AEs occurred in either trial.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Results of this indirect treatment comparison using two studies suggest iGlarLixi and IDegLira appear to offer similar benefits for HbA1c target achievement. However, the findings suggest differences in other glycaemia results and hypoglycaemia, which may reflect differences in study design and titration approaches.

---

### Mannucci E et al., 2020 [80].

Effect of insulin secretagogues on major cardiovascular events and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials.

## Fragestellung

to perform a systematic review and meta-analysis on the effect of insulin secretagogues (sulfonylureas and glinides) on on major adverse cardiovascular events (MACEs) and all-cause mortality.

## Methodik

### Population:

- Patients with type 2 diabetes

### Intervention:

- insulin secretagogues (glibenclamide, gliclazide, glimepiride, glipizide, chlorpropamide, repaglinide, nateglinide)

### Komparator:

- active comparators or placebo

### Endpunkte:

- MACE and all-cause mortality at  $\geq 52$  weeks

### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE up to January 1st, 2020.

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool
- GRADE for overall quality of evidence

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 46 RCTs for all-cause mortality, 14 for MACE

### Charakteristika der Studien/ Population:

#### *All-cause mortality*

- Mean trial duration 140 weeks; all trials with active comparators
- mean 58 years

#### *MACE*

- all trials on sulfonylureas and none on glinides
- Mean trial duration 162 weeks; all trials with active comparators
- Mean age 56 years

### Qualität der Studien:

- The overall quality of all included RCTs was high for all items, with the exception of performance bias in 11 open-label trials (all cause mortality) / in 2 open-label trials (MACE).

### Studienergebnisse:

#### *MACE (14 RCTs)*

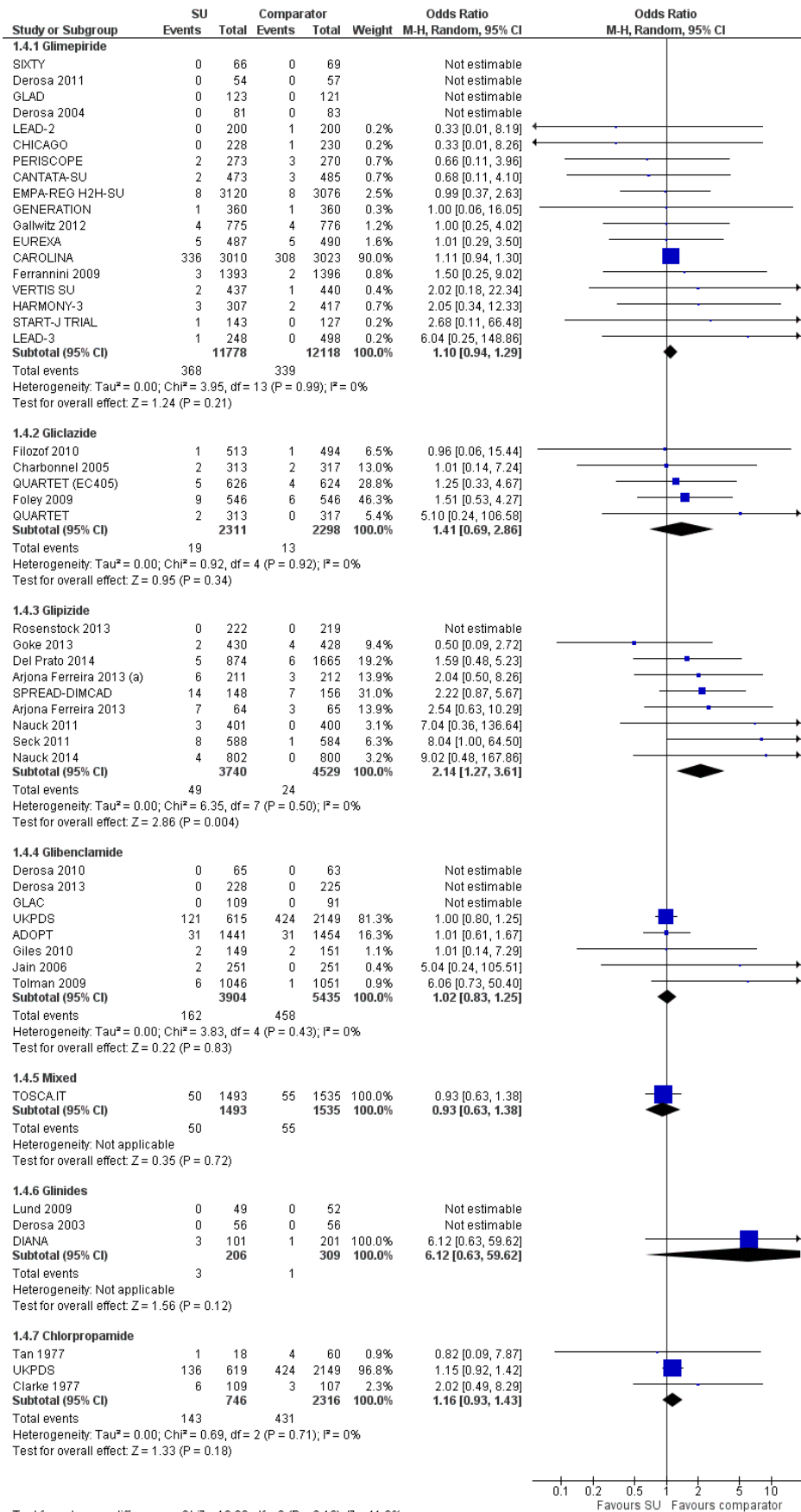
- Insulin secretagogues were not significantly associated with an increased risk of MACEs in comparison with controls (MH-OR 1.08 [95% CI 0.96, 1.22]  $I^2=11\%$ ,  $p = 0.20$ ), quality of evidence: high

*When considering trials in which insulin secretagogues were given as first-line treatment (i.e. monotherapy) [9,11–14] the MH-OR was 1.08 [0.95, 1.22],  $p = 0.27$ , whereas in those in which insulin secretagogues were administered as add-on therapy the MH-OR was 0.87 [0.59, 1.30],  $p = 0.51$ .*

#### *All-cause mortality*

- insulin secretagogues were associated with a significantly increased risk of all-cause mortality (MH-OR 1.11 [1.00, 1.23]  $I^2=0\%$ ,  $p = 0.04$ ), quality of evidence: high
- Risk of all-cause mortality with individual insulin secretagogues versus other comparators approved by EMA and currently used in Europe (MH-OR, 95% CI: Mantel-Haenzel Odds Ratio, 95% of Confidence Intervals):





### **Anmerkung/Fazit der Autoren.**

This meta-analysis suggests that insulin secretagogues are associated with an increased risk of all-cause mortality when compared with placebo or other anti-hyperglycaemic drugs.

---

### **Zhou W et al., 2019 [116].**

Insulin Degludec, a Novel Ultra-Long-Acting Basal Insulin versus Insulin Glargine for the Management of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta- Analysis

#### **Fragestellung**

Therefore, we performed a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to establish the effect of insulin degludec versus insulin glargine on key outcomes in the treatment of patients with T2DM, including glycemic control, hypoglycemia, body weight gain, and SAEs.

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients with T2DM

##### Intervention:

- insulin degludec

##### Komparator:

- insulin glargine

##### Endpunkte:

- changes in glycated hemoglobin (HbA1c), changes in laboratory-measured fasting plasma, glucose (FPG) or proportion of participants with, HbA1c  $\leq$  7.0% OR proportion of participants experiencing  $\geq$  1 hypoglycemic event or changes in body weight or proportion of participants with major adverse cardiovascular events (MACEs), or proportion of participants with SAEs

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Web of Science, and Cochrane Library databases published prior to 13 August 2018

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 RCTs (with data for 16,694 participants)

##### Charakteristika der Population:

- Mean trial duration was 43.3 (range 24–104) weeks.
- Patients had a mean baseline HbA1c of 8.31% (range 7.6–8.86%), mean baseline FPG of 165.7 (range 137–186) mg/dL, mean baseline BMI of 30.9 (range 24.6–36.2) kg/ m<sup>2</sup>, and mean duration of diabetes of 11.1 (range 8–16.4) years.

- Of the 15 RCTs, 12 were carried out in multiple countries, two in the USA, and one in Japan. In the two crossover trials, participants were switched directly to the other intervention without a washout period.
- In 13 trials used Insulin degludec was administered once daily in 13 trials and three times per week in only two trials.

### Qualität der Studien:

| Study                | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|----------------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Aso, Y. 2017         | ?   | +                                       | -   | ?   | +  | -                                    | +          |
| Garber, Alan J. 2012 | +   | -                                       | -   | +   | +  | ?                                    | +          |
| Gough, S. C. 2013    | ?   | -                                       | -   | -   | +  | +                                    | +          |
| Hollander, P. 2015   | ?   | ?                                       | -   | ?   | +  | -                                    | +          |
| Marsso, S. P. 2017   | +   | +                                       | +   | +   | +  | -                                    | +          |
| Merrington, L. 2013  | +   | -                                       | +   | +   | ?  | +                                    | +          |
| Onishi, Y. 2013      | +   | -                                       | -   | +   | +  | -                                    | ?          |
| Pan, C. 2016         | +   | -                                       | -   | +   | +  | +                                    | +          |
| Rodbard, H. W. 2013  | ?   | -                                       | -   | ?   | +  | +                                    | +          |
| Rosenstock, J. 2018  | +   | +                                       | -   | -   | +  | +                                    | +          |
| Warren, M. L. 2017   | ?   | +                                       | -   | ?   | +  | +                                    | +          |
| Wysham, C. 2017      | +   | +                                       | +   | +   | ?  | +                                    | +          |
| Zinman, B. 2012      | +   | -                                       | +   | +   | +  | ?                                    | +          |
| Zinman, B. 2013 (AM) | ?   | +                                       | -   | ?   | +  | +                                    | +          |
| Zinman, B. 2013 (PM) | ?   | +                                       | -   | ?   | +  | +                                    | +          |

### Studienergebnisse:

#### Glycemic Control

- Ten studies (containing 11 trials) that included 7719 patients in the insulin degludec group and 6279 patients in the insulin glargine group reported the change in HbA1c between baseline and the end of the intervention.
- A random-effects model was used for this analysis ( $I^2 = 66.5\%$ ). A pooled analysis of all 11 trials revealed that insulin glargine led to a greater mean reduction in HbA1c than did insulin degludec (WMD 0.07, 95% CI 0.01, 0.13,  $P = 0.019$ ), with statistically significant between-study heterogeneity ( $P < 0.1$ ,  $I^2 [50\%]$ ).
- Subgroup analysis ( $P = 0.204$ ,  $I^2 = 27\%$ ) based on the background treatment (insulin-naïve vs. insulin) was also performed to demonstrate that there was no statistically significant difference between the two treatment groups regarding changes in the HbA1c level (WMD 0.03, 95% CI 0.00, 0.07,  $P = 0.08$ ;

#### Hypoglycemic Events

- Pooled analysis of the 12 studies (8903 participants;  $I^2 = 43.5\%$ ) that assessed the proportion of participants experiencing  $\geq 1$  hypoglycemic event showed a lower incidence of all confirmed hypoglycemic episodes when participants were treated with insulin degludec, as compared to treatment insulin glargine, but the difference was not statistically significant
- RR 0.98, 95% CI 0.93, 1.03,  $P = 0.43$

#### Body weight Control

- Six studies that included 6713 patients in the insulin degludec group and 5431 patients in the insulin glargine group reported changes in body weight.
- A random-effect model was applied for this analysis ( $P = I^2 = 79\%$ ). Pooling the data of these studies showed that insulin degludec led to a greater mean weight gain than did

insulin glargine, but the difference was not statistically significant (WMD 0.23, 95% CI - 0.14, 0.61, P = 0.22;

#### *Serious Adverse Events*

- Thirteen studies that included 9961 patients in the insulin degludec group and 7310 patients in the insulin glargine group reported the proportion of participants with SAEs
- Insulin degludec was associated with a lower ratio of participants with SAEs as compared to insulin glargine, but the difference was not statistically significant (RR 0.97, 95% CI 0.92, 1.02, P = 0.20)

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Findings from our meta-analysis show that insulin degludec has an overall beneficial effect on the management of type 2 diabetes as compared to insulin glargine, mainly manifesting in the lower risks of severe and nocturnal hypoglycemia.

---

#### **Zaccardi F et al., 2017 [111].**

Comparison of glucose-lowering agents after dual therapy failure in type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trial.

#### **Fragestellung**

To assess the evidence supporting the choice of third-line agents in adults with inadequately controlled type 2 diabetes.

#### **Methodik**

##### Population:

- adult patients with type 2 diabetes with sub-optimal glucose control on dual therapy with metformin and a second-line agent (“dual therapy failure”)

##### Intervention/Komparator:

- third-line glucose-lowering agents added to metformin-based dual treatments

##### Endpunkte:

- cardiometabolic outcomes (HbA1c, fasting plasma glucose [FPG], body weight, systolic and diastolic blood pressure, total cholesterol, LDL and HDL cholesterol, and triglycerides) and hypoglycaemia

##### Recherche/Suchzeitraum:

- between January 2000 and July 2017

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 43 with 16 590 participants
- metformin combined with: sulphonylureas (SUs) in 20 RCTs; thiazolidinediones (TZDs) in 10; basal or rapid-acting insulin in 6; dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors in 3;

glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) in 2; and sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors in 2

Qualität der Studien:

- overall risk of bias: low, high and unclear in 31 (63.3%), 3 (6.1%) and 15 (30.6%) studies, respectively
- high or unclear domain-specific bias was lowest for selective reporting (20.4%) and highest for incomplete outcome data (34.7%)
- almost all studies were supported by one or more pharmaceutical companies (other bias)

Studienergebnisse:

- Direct pairwise comparisons for HbA1c, fasting plasma glucose, and body weight, by outcome, background therapy, and RCTs duration

| Outcome          | Drug A  | Drug B  | Metformin + Sulphonylurea (24-36 weeks) |       |  | Mean Difference (95% CI) | I <sup>2</sup> (p-value) |
|------------------|---------|---------|---|-------|--|--------------------------|--------------------------|
|                  |         |         | No. of                                  |       |  |                          |                          |
|                  |         |         | RCT                                     | Part. |  |                          |                          |
| HbA1c (%)        | DPP-4i  | Placebo | 5                                       | 2146  |  | -0.65 (-0.78, -0.52)     | 59.5 (0.042)             |
|                  | Basal   | GLP-1RA | 4                                       | 2191  |  | 0.21 (-0.03, 0.45)       | 86.9 (0.000)             |
|                  | SGLT-2i | Placebo | 3                                       | 959   |  | -0.73 (-0.92, -0.54)     | 69.9 (0.036)             |
| FPG (mmol/l)     | DPP-4i  | Placebo | 4                                       | 1678  |  | -0.76 (-0.99, -0.53)     | 10.5 (0.341)             |
|                  | SGLT-2i | Placebo | 3                                       | 959   |  | -1.71 (-1.95, -1.47)     | 0.0 (0.512)              |
| Body weight (kg) | Basal   | GLP-1RA | 4                                       | 2141  |  | 3.50 (2.93, 4.07)        | 69.5 (0.020)             |
|                  | SGLT-2i | Placebo | 3                                       | 961   |  | -1.96 (-2.29, -1.62)     | 0.0 (0.747)              |
|                  | GLP-1RA | Placebo | 2                                       | 832   |  | -0.91 (-1.52, -0.29)     | 26.3 (0.244)             |
|                  | Basal   | Placebo | 2                                       | 557   |  | 2.74 (1.39, 4.09)        | 77.0 (0.037)             |
|                  | DPP-4i  | Placebo | 2                                       | 1190  |  | 0.52 (0.07, 0.98)        | 51.8 (0.150)             |

| Outcome          | Drug A  | Drug B  | Metformin + Thiazolidinedione (24-36 weeks) |       |  | Mean Difference (95% CI) | I <sup>2</sup> (p-value) |
|------------------|---------|---------|---|-------|--|--------------------------|--------------------------|
|                  |         |         | No. of                                      |       |  |                          |                          |
|                  |         |         | RCT   | Part. |  |                          |                          |
| HbA1c (%)        | GLP-1RA | Placebo | 4   | 1337  |  | -0.88 (-1.14, -0.61)     | 81.1 (0.001)             |
|                  | SGLT-2i | Placebo | 2   | 477   |  | -0.68 (-0.86, -0.51)     | 35.3 (0.214)             |
|                  | DPP-4i  | Placebo | 2   | 573   |  | -0.70 (-0.87, -0.53)     | 0.0 (0.366)              |
| FPG (mmol/l)     | GLP-1RA | Placebo | 3   | 982   |  | -1.57 (-2.26, -0.88)     | 85.6 (0.001)             |
|                  | DPP-4i  | Placebo | 2   | 572   |  | -0.77 (-1.15, -0.38)     | 10.5 (0.291)             |
| Body weight (kg) | GLP-1RA | Placebo | 4   | 1284  |  | -2.40 (-2.86, -1.95)     | 5.5 (0.365)              |

- Direct pairwise comparisons for hypoglycaemia, by outcome, background therapy, and RCTs duration

| Drug A  | Drug B  | Metformin + Sulphonylurea (24-36 weeks) |       |       |                   | Odds Ratio (95% CI) | I <sup>2</sup> (p-value) |
|---------|---------|---|-------|-------|-------------------|---------------------|--------------------------|
|         |         | No. of                                  |       |       |                   |                     |                          |
|         |         | RCT                                     | Part. | Hypo* |                   |                     |                          |
| DPP-4i  | Placebo | 5                                       | 2280  | 293   | 3.06 (1.52, 6.14) | 54.0 (0.069)        |                          |
| Basal   | GLP-1RA | 3                                       | 1684  | 523   | 1.58 (0.86, 2.90) | 84.1 (0.002)        |                          |
| SGLT-2i | Placebo | 3                                       | 972   | 77    | 1.77 (1.02, 3.07) | 14.9 (0.309)        |                          |
| Basal   | Placebo | 2                                       | 557   | 166   | 2.76 (1.49, 5.11) | 55.6 (0.134)        |                          |
| GLP-1RA | Placebo | 2                                       | 832   | 180   | 2.33 (1.62, 3.35) | 0.0 (0.351)         |                          |

| Drug A  | Drug B  | Metformin + Thiazolidinedione (24-36 weeks) |       |       |                   | Odds Ratio (95% CI) | I <sup>2</sup> (p-value) |
|---------|---------|---|-------|-------|-------------------|---------------------|--------------------------|
|         |         | No. of                                      |       |       |                   |                     |                          |
|         |         | RCT   | Part. | Hypo* |                   |                     |                          |
| GLP-1RA | Placebo | 4   | 1408  | 122   | 2.85 (1.71, 4.74) | 8.6 (0.350)         |                          |
| DPP-4i  | Placebo | 3   | 847   | 40    | 1.38 (0.69, 2.76) | 0.0 (0.514)         |                          |



| Drug A  | Drug B  | Metformin + Sulphonylurea (52-54 weeks) |       |       | Odds Ratio (95% CI) | I <sup>2</sup> (p-value) |
|---------|---------|---|-------|-------|---------------------|--------------------------|
|         |         | No. of                                  |       |       |                     |                          |
|         |         | RCT                                     | Part. | Hypo* |                     |                          |
| SGLT-2i | Placebo | 2                                       | 530   | 46    | 1.62 (0.87, 3.02)   | 0.0 (0.428)              |

\*Hypo: Participants with hypoglycaemia event(s), Comparisons with only one study are not shown. CI: Confidence interval; Part.: = Participants; Basal: Basal (long-acting) insulin; DPP-4i: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; GLP-1RA: Glucagon-like peptide-1 receptor agonist; SGLT-2i: Sodiumglucose cotransporter-2 inhibitor.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Moderate-quality evidence supports the choice of a third-line agent only in patients on metformin combined with a SU or a TZD, with SGLT-2 inhibitors performing generally better than other drugs. In suggesting third-line agents, future guidelines should recognize the widely differing evidence on the various dual therapy failures.

### Kommentare zum Review

- Funding information: F.Z. is a Clinical Research Fellow funded with an unrestricted Educational Grant from Sanofi-Aventis to the University of Leicester. The funding source had no involvement in this study.

## Netzwerk-Metaanalysen

---

### Cha AS et al., 2021 [9].

Microvascular Benefits of New Antidiabetic Agents: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Kidney Outcomes

#### Fragestellung

To characterize the risk of developing a composite kidney outcome among patients receiving a new antidiabetic medication of the SGLT-2i, GLP-1ra, and DPP-4i drug classes.

#### Methodik

##### Population:

- Adults with T2DM

##### Intervention/Komparator

- new antidiabetic medication of the SGLT-2i, GLP-1ra, and DPP-4i drug classes

##### Endpunkte:

- composite kidney outcome

##### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE: March 2020

##### Qualitätsbewertung der Studien:

Revised cochrane risk of bias tool (RoB2)

### NMA-Methodik/Überprüfung der zentralen Annahmen

- network meta-analysis was conducted within a Bayesian framework using a fixed-effects model with uninformative priors
- qualitative assessment of transitivity was conducted where transitivity was defined as the assessment of the validity of logical inference based on a similar distribution of potential modifiers across included studies.
- A heterogeneity statistic was calculated to quantify the % total variation across the studies.
- The consistency assumption did not apply, since this analysis did not include both direct and indirect evidence

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 trials

## Charakteristika der Studien /Population:

**Table 4. Baseline Demographic Characteristics Across Included Studies**

| Clinical trial program        | Year of publication | NCT identifier(s)    | Drug class | Treatment drug | Sample size | Mean age $\pm$ SD | Female (%) | HbA <sub>1c</sub> (%) $\pm$ SD | Duration of T2DM (years)     | eGFR $\pm$ SD (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) | Inclusion criteria by eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) | Median follow-up time (years) |
|-------------------------------|---------------------|----------------------|------------|----------------|-------------|-------------------|------------|--------------------------------|------------------------------|--|---|-------------------------------|
| CANVAS-R                      | 2017                | 01032629<br>01989754 | SGLT-2i    | Canagliflozin  | 5795        | 63.2 $\pm$ 8.3    | 35.1       | 8.2 $\pm$ 0.9                  | 13.5 $\pm$ 7.7               | 76.7 $\pm$ 20.3                            | $\geq$ 30   | 2.42 years                    |
|                               |                     |                      |            | Placebo        | 4347        | 63.4 $\pm$ 8.2    | 36.7       | 8.2 $\pm$ 0.9                  | 13.7 $\pm$ 7.8               | 76.7 $\pm$ 20.8                            |   |                               |
| CRENDENCE                     | 2019                | 02065791             | SGLT-2i    | Canagliflozin  | 2202        | 62.9 $\pm$ 9.2    | 34.6       | 8.3 $\pm$ 1.3                  | 15.5 $\pm$ 8.7               | 56.3 $\pm$ 18.2                            | 30-90   | 2.62 years                    |
|                               |                     |                      |            | Placebo        | 2199        | 63.2 $\pm$ 9.2    | 33.3       | 8.3 $\pm$ 1.3                  | 16.0 $\pm$ 8.6               | 56.0 $\pm$ 18.3                            |   |                               |
| DECLARE-TIMI 58               | 2018                | 01730534             | SGLT-2i    | Dapagliflozin  | 8582        | 63.9 $\pm$ 6.8    | 36.9       | 8.3 $\pm$ 1.2                  | 11.0 (6.0-16.0) <sup>a</sup> | 85.4 $\pm$ 15.8                            | $\geq$ 60   | 4.2 years                     |
|                               |                     |                      |            | Placebo        | 8578        | 64.0 $\pm$ 6.8    | 37.9       | 8.3 $\pm$ 1.2                  | 10.0 (6.0-16.0) <sup>a</sup> | 85.1 $\pm$ 16.0                            |   |                               |
| EMPA-REG OUTCOME <sup>b</sup> | 2016                | 01131676             | SGLT-2i    | Empagliflozin  | 4685        | 63.1 $\pm$ 8.3    | 28.8       | 8.07 $\pm$ 0.85                | 2670 (57.0) <sup>a</sup>     | 74.1 $\pm$ 14.8                            | $\geq$ 30   | 3.1 years                     |
|                               |                     |                      |            | Placebo        | 2333        | 63.3 $\pm$ 8.5    | 28.0       | 8.08 $\pm$ 0.84                | 1339 (57.4) <sup>a</sup>     | 73.8 $\pm$ 14.3                            |   |                               |
| LEADER                        | 2016                | 01179048             | GLP-1ra    | Liraglutide    | 4668        | 64.2 $\pm$ NR     | 35.5       | 8.7 $\pm$ NR                   | 12.8 $\pm$ 8.0               | 80.2 $\pm$ NR                              | <sup>c</sup> 33   | 3.8 <sup>d</sup> years        |
|                               |                     |                      |            | Placebo        | 4672        | 64.4 $\pm$ NR     | 36.0       | 8.7 $\pm$ NR                   | 12.9 $\pm$ 8.1               | 80.6 $\pm$ NR                              |   |                               |
| SUSTAIN-6 <sup>b</sup>        | 2016                | 01720446             | GLP-1ra    | Semaglutide    | 1648        | 64.6 $\pm$ 7.2    | 38.5       | 8.7 $\pm$ 1.45                 | 14.2 $\pm$ 8.2               | NR   | <60   | 2.1 years                     |
|                               |                     |                      |            | Placebo        | 1649        | 64.6 $\pm$ 7.5    | 40.0       | 8.7 $\pm$ 1.5                  | 13.6 $\pm$ 7.95              | NR   |   |                               |
| CARMELINA                     | 2019                | 01897532             | DPP-4i     | Linagliptin    | 3494        | 66.1 $\pm$ 9.1    | 38.5       | 7.9 $\pm$ 1.0                  | 15.0 $\pm$ 9.6               | 54.7 $\pm$ 25.1                            | 15-75   | 2.2 years                     |
|                               |                     |                      |            | Placebo        | 3485        | 65.6 $\pm$ 9.1    | 35.7       | 8.0 $\pm$ 1.0                  | 14.5 $\pm$ 9.3               | 54.5 $\pm$ 24.9                            |   |                               |

Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLP-1ra, glucagon-like peptide 1 analogues; HbA<sub>1c</sub>, glycated hemoglobin A1c; NCT, National Clinical Trial; NR, not reported; SGLT-2i, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors; T2DM, type 2 diabetes mellitus.

<sup>a</sup>Median (IQR) reported

<sup>b</sup>Weighted averaged calculated for reported baseline demographics

<sup>c</sup>Duration of T2DM reported as interval of >10 years since diagnosis of T2DM, N(%)

<sup>d</sup>Prespecified enrollment requirement of approximately 400 patients with moderate renal impairment and 200 patients with severe kidney impairment



## Qualität der Studien:

**Table 3.** Risk of Bias Assessment

| Clinical trial program | Domain 1: risk of bias arising from the randomization process | Domain 2: risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of ASSIGNMENT to intervention) | Domain 2: risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of ADHERING to intervention) | Domain 3: missing outcome data | Domain 4: risk of bias in measurement of the outcome | Domain 5: risk of bias in selection of the reported result | Overall risk-of-bias judgment |
|------------------------|---|---|---|--------------------------------|--|--|-------------------------------|
| CANVAS-R               | Low   | Low   | Low   | Low                            | Low  | Low  | Low                           |
| CREDENCE               | Low   | Low   | Low   | Some Concerns                  | Low  | Low  | Low                           |
| DECLARE-TIMI 58        | Low   | Low   | Low   | Low                            | Low  | Low  | Low                           |
| CARMELINA              | Low   | Low   | Low   | Low                            | Low  | Low  | Low                           |
| EMPA-REG OUTCOME       | Low   | Low   | Some Concerns   | Some Concerns                  | Low  | Low  | Some Concerns                 |
| LEADER                 | Low   | Low   | Missing/NI  | Low                            | Low  | Low  | Low                           |
| SUSTAIN-6              | Low   | Low   | Some Concerns   | Low                            | Low  | Low  | Low                           |

## Studienergebnisse:

**Direktvergleichende Evidenz:** keine Angaben

### NMA

- Included studies were generally comparable in mean age, glycated hemoglobin A1c (HbA1c), and mean duration of T2DM at baseline, there are slight onkly differences in study design and baseline demographic characteristics
- heterogeneity statistic was low

### Netzwerkgeometrie

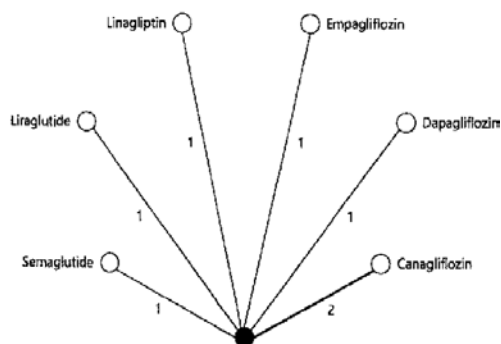


Figure 2. Network star diagram.

## Results

**Table 5. Composite Kidney Outcome League Table**

| Dapagliflozin     |                      |                      |                    |                    |                    |                |
|-------------------|----------------------|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|
| 0.87 (0.67, 1.12) | <b>Empagliflozin</b> |                      |                    |                    |                    |                |
| 0.84 (0.64, 1.09) | 0.96 (0.78, 1.19)    | <b>Canagliflozin</b> |                    |                    |                    |                |
| 0.83 (0.5, 1.22)  | 0.95 (0.67, 1.36)    | 0.99 (0.69, 1.42)    | <b>Semaglutide</b> |                    |                    |                |
| 0.68 (0.52, 0.89) | 0.78 (0.63, 0.96)    | 0.81 (0.65, 1.02)    | 0.82 (0.57, 1.17)  | <b>Liraglutide</b> |                    |                |
| 0.51 (0.39, 0.66) | 0.59 (0.47, 0.72)    | 0.61 (0.49, 0.76)    | 0.62 (0.43, 0.88)  | 0.75 (0.60, 0.93)  | <b>Linagliptin</b> |                |
| 0.53 (0.43, 0.66) | 0.61 (0.53, 0.70)    | 0.63 (0.54, 0.74)    | 0.64 (0.46, 0.88)  | 0.78 (0.67, 0.91)  | 1.04 (0.89, 1.22)  | <b>Placebo</b> |

Results reported as IIR (95% credible interval).

### Anmerkung/Fazit der Autoren

Compared with placebo, dapagliflozin was associated with the greatest reduction in risk of developing the composite kidney outcome (hazard ratio 0.53; 95% credible interval, 0.43-0.66) followed by empagliflozin, canagliflozin, semaglutide, and liraglutide. Linagliptin did not show a significant reduction in risk of the outcome.

Our analysis has several limitations.

- there may be presence of residual confounding due to some differences in baseline demographic characteristics and follow up periods across the included studies.

Results of this analysis were limited to currently available trial date. Many drugs in the new antidiabetic agent classes are not included in the analyses, such as lixisenatide, dulaglutide, alogliptin and sitagliptin.

---

### Lautsch D et al., 2021 [68].

Comparative Efficacy of Dual and Single Initiation of Add-On Oral Antihyperglycemic Agents in Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin Alone: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis

#### Fragestellung

Bayesian network meta-analysis to evaluate the comparative efficacy of single and dual initiated approved oral doses of SGLT-2 inhibitors, DPP-4 inhibitors, and GLP-1 receptor agonist (all in combination with metformin) at 24–26 weeks in adult T2DM patients uncontrolled on metformin in RCTs.

#### Methodik

##### Population:

- adults (age  $\geq 18$  years) with T2DM and uncontrolled HbA1c (HbA1c $>7.0\%$ ) while on metformin

##### Intervention:

Approved doses of the following oral therapies and their combinations (dose reported as once daily if not otherwise specified):

- Metformin + SGLT-2i (ertugliflozin 5mg/15mg, canagliflozin 100mg/300mg, dapagliflozin 5 mg/10 mg, empagliflozin 10 mg/25 mg)
- Metformin + DPP-4i (saxagliptin 2.5 mg/5 mg, linagliptin 5mg, alogliptin 25mg, sitagliptin 100mg, vildagliptin 50mg twice per day)

- Metformin + DPP-4i + SGLT-2i (DPP-4i: saxagliptin 2.5mg/5mg, linagliptin 5mg, alogliptin, vildagliptin, sitagliptin 100mg; SGLT-2i: ertugliflozin 5mg/15mg, canagliflozin 100 mg/300 mg, dapagliflozin 5 mg/10 mg, empagliflozin 10 mg/25 mg)
- Metformin + oral GLP-1 RA (semaglutide 7 mg/14 mg)

#### Komparator:

Same as interventions, and metformin + placebo (dosing studies that only included metformin were excluded)

#### Endpunkte:

- Continuous outcomes—Changes in HbA1c (%), weight (kg), SBP (mmHg), DBP (mmHg)
- Binary outcomes—HbA1c within target range (exploratory outcome: expected range defined as: HbA1c < 7.0%)

...at 24–26 weeks of follow-up.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Embase, MEDLINE+Cochrane Library on November 2019

#### Qualitätsbewertung:

- Revised Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trials (RoB2) to perform quality assessment of individual studies

#### NMA-Methodik

- Bayesian NMA: fixed effects (FE) and random effects (RE) Bayesian NMA models.
- Überprüfung der zentralen Annahmen der NMA:
  - The feasibility of conducting an NMA was assessed by evaluating the formation of treatment networks across included studies and by recognizing any differences in patients or study design characteristics that are potential modifiers of treatment effects. The NMA feasibility assessment was performed on all outcomes of interest as per the PICOTS criteria.
  - To understand how effect modifiers might impact the results of evidence synthesis, imbalances of effect modifiers across studies (i.e., heterogeneity) or across comparisons (i.e., inconsistency) were tested. Tests of inconsistency were performed based on methods presented in NICE DSU TSD 4 [17] to evaluate the agreement of indirect evidence and direct evidence.
  - To assess the impact of study heterogeneity on the results, sensitivity analyses were performed for all outcomes by excluding studies with heterogeneity in effect modifiers.

## **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 25 unique RCTs

#### Charakteristika der Studien/Population

- 14 studies included SGLT-2 inhibitors with or without DPP-4 inhibitors,
  - 6 studies reported the dual initiation of SGLT-2 and DPP-4 inhibitors,
    - 4 studies assessed the combination of dapagliflozin + saxagliptin
    - 1 study on the combination of empagliflozin + linagliptin
    - 1 study on ertugliflozin + sitagliptin

- 10 studies included DPP-4 inhibitors only,
- 1 study included a GLP-1 receptor agonist single initiation therapy.
- The treatment groups were comparable within and across the included studies in terms of the mean baseline age (range 52.7–60.8 years) and mean baseline SBP (range 126–138.8 mmHg).
- Some differences were found in terms of mean baseline HbA1c (range 7.2–9.3%), which could potentially influence the outcome on attaining HbA1c<7%. However, it was decided that the levels of baseline HbA1c were acceptable for comparison and differences were not egregious enough to exclude studies based on this factor, and we opted in favor of maintaining a comprehensive evidence base.
- The mean baseline weight ranged from 67.9 to 97.7 kg, with six Asian studies reporting relatively lower mean baseline weight of B 71.6 kg across treatment groups. Likewise, the mean baseline body mass index (BMI) was relatively lower in the six Asian studies (mean BMI B 26.4) compared to the other included studies (mean BMI range 28.7–33.3).
- Other potential effect modifiers, such as background therapy regimen, proportion of females, and duration of diabetes, were found to be relatively similar across all studies.

#### Qualität der Studien:

- low overall risk of bias was observed for 84% of the included studies,
- some concerns were observed for three studies,
- one study (PIONEER 2) presented high risk of bias owing to its open-label comparison of empagliflozin 25 mg versus semaglutide 14 mg

#### Studienergebnisse:

**Direkte Evidenz: Meta-Analyse:** k.A. (nur Ergebnisse der 25 Einzelstudien verfügbar)

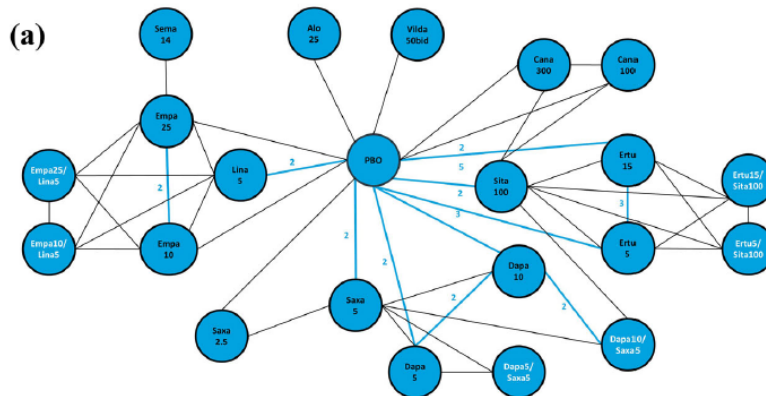
#### **NMA**

The NMA was found to be feasible for all outcomes.

- The patients and study design characteristic were considered similar across the included studies, except that low weight and BMI were observed for six Asian studies, and potential high risk of bias was observed with the PIONEER 2 openlabel study. Sensitivity analyses were conducted to remove these studies to assess the impact of these potential effect modifiers.
- inconsistencies were identified within loops of the network. This suggests that there were differences between the direct and indirect comparisons. Differences were observed between NMA and inconsistency models, with DIC differences ranging from 1.2 to 11.1 points. However, the detected inconsistency was at an acceptable level and therefore should not impact the overall interpretation.

*Mean change from baseline to 24 ( $\pm$  2) weeks in HbA1c (N = 25 studies)*

Network diagram for change from baseline in HbA1c:

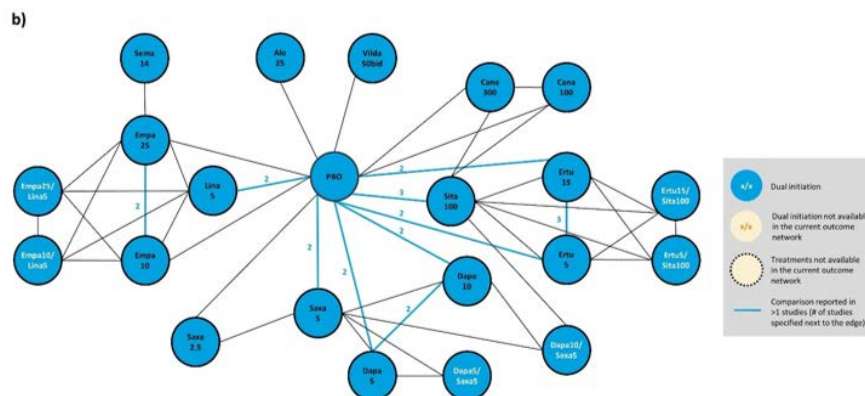


### Results

- All the dual and single initiation therapies demonstrated statistically significant reductions (i.e., improvement) in HbA1c from baseline compared to placebo
- pairwise comparison between active treatments indicated more favorable results with dual initiation therapies than single initiation therapies (siehe Table 3 im Anhang).
  - the change in HbA1c from baseline was statistically significantly greater with ertugliflozin 5mg + sitagliptin 100mg and ertugliflozin 15 mg + sitagliptin 100 mg dual initiation therapies than with all single initiation therapies except semaglutide 14 mg.
  - Semaglutide 14 mg had no statistically significant difference compared with all dual initiation therapies.

### Proportion of patients with HbA1c <7% (N = 21 studies)

#### Network diagram



### Results

- The odds of achieving the HbA1c target (<7%) were statistically significantly higher for all dual initiation therapies and 14 out of 15 single initiation therapies (except dapagliflozin 5 mg) compared to placebo
- pairwise comparison league tables for the proportion of
- patients achieving HbA1c<7% are provided in supplementary table 7 (siehe Anhang)

### Sensitivitätsanalysen

- Sensitivity Analysis Results In the sensitivity analyses removing the PIONEER 2 open-label study, results were consistent with the base case analysis, and no substantial

impact was observed for the comparative efficacy among active treatments versus placebo

- Removing the six Asian studies with low baseline weight and BMI also did not alter the direction of treatment effect or statistical significance for change in HbA1c and proportion of patients achieving the HbA1c target (<7%).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Add-on dual initiation therapies, particularly ertugliflozin + sitagliptin, demonstrated significantly better outcomes than most single initiation therapies in reducing HbA1c, weight, and SBP over 24–26 weeks of follow-up in T2DM patients uncontrolled on metformin alone.

### *Kommentare zum Review*

- Hier nur Ergebnisse zu HbA1c dargestellt
- Für Effekte von Ertugliflozin + sitagliptin siehe auch McNeill AM et al. 2019 [82]

---

### **Qiu M et al., 2021 [97].**

Comparative Efficacy of Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists and Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes: A Network Meta-analysis.

### **Fragestellung**

To assess the comparative efficacy of different GLP-1 RAs and SGLT2is on MACE endpoint in type 2 diabetic subgroups with or without cardiorenal disease, and to identify the most efficacious drug interventions for different diabetic subgroups

### **Methodik**

#### Population:

- type 2 diabetic adults
- Subgroups of interest were type 2 diabetic adults
  - with/without cardiovascular disease (CVD),
  - with/without heart failure (HF), and
  - with/without chronic kidney disease (CKD).

#### Intervention:/Komparator:

- SGLT2is or GLP-1 RAs

#### Endpunkte:

- MACE (defined as a composite of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke)

#### Recherche/Suchzeitraum:

- In PubMed and Embase from the date of database inception to May 3, 2020

#### Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane risk of bias tool

## NMA-Methodik/ Überprüfung der zentralen Annahmen

- fixed-effects network meta-analysis within the Bayesian framework
- I<sup>2</sup> statistic was used to measure statistical heterogeneity. When substantial heterogeneity (ie, I<sup>2</sup> .50%) was observed, we conducted sensitivity analysis by using the random-effects model instead of the fixed-effects model to conduct network metaanalysis.
- When the evidence network had more than one closed loop, we built the node-splitting model to test for the inconsistency between direct and indirect evidences.

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 trials

### Charakteristika der Studien /Population:

- The 11 trials in total assessed the efficacy of 10 drug interventions (ie, empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, lixisenatide, liraglutide, subcutaneous semaglutide, exenatide, albiglutide, dulaglutide, and oral semaglutide) versus placebo.
  - Canagliflozin was assessed in 2 trials
  - each of the other drug interventions was assessed in only 1 trial.
- Trials were similar in key patient characteristics (ie, age, sex, race, diabetes duration):

**Table S1** Similarity assessment for included trials

| Study id | Study name       | Intervention             | Mean age (years) | Women (%) | White (%) | Mean diabetes duration (years) |
|----------|------------------|--------------------------|------------------|-----------|-----------|--------------------------------|
| 1        | EMPA-REG OUTCOME | Empagliflozin            | 63.1             | 28.5      | 72.4      | 57.1% *                        |
| 2        | CANVAS Program   | Canagliflozin            | 63.3             | 35.8      | 78.3      | 13.5                           |
| 3        | DECLARE-TIMI 58  | Dapagliflozin            | 63.9             | 37.4      | 79.6      | 10.5                           |
| 4        | CREDESCENCE      | Canagliflozin            | 63.0             | 33.9      | 66.6      | 15.8                           |
| 5        | ELIXA            | Lixisenatide             | 60.0             | 31.0      | 75.0      | 9.2                            |
| 6        | LEADER           | Liraglutide              | 64.0             | 36.0      | 77.0      | 12.8                           |
| 7        | SUSTAIN-6        | Subcutaneous semaglutide | 65.0             | 39.0      | 83.0      | 13.9                           |
| 8        | EXSCEL           | Exenatide                | 62.0             | 38.0      | 76.0      | 13.1                           |
| 9        | Harmony Outcomes | Albiglutide              | 64.0             | 31.0      | 70.0      | 14.2                           |
| 10       | REWIND           | Dulaglutide              | 66.0             | 46.0      | 76.0      | 10.6                           |
| 11       | PIONEER 6        | Oral semaglutide         | 66.0             | 32.0      | 72.0      | 14.9                           |

\* indicates that the proportion of participants with type 2 diabetes duration >10 years is 57.1%, and the average diabetes duration of participants in the EMPA-REG OUTCOME trial is not available.

### Qualität der Studien:

- All the included trials had low risk of bias

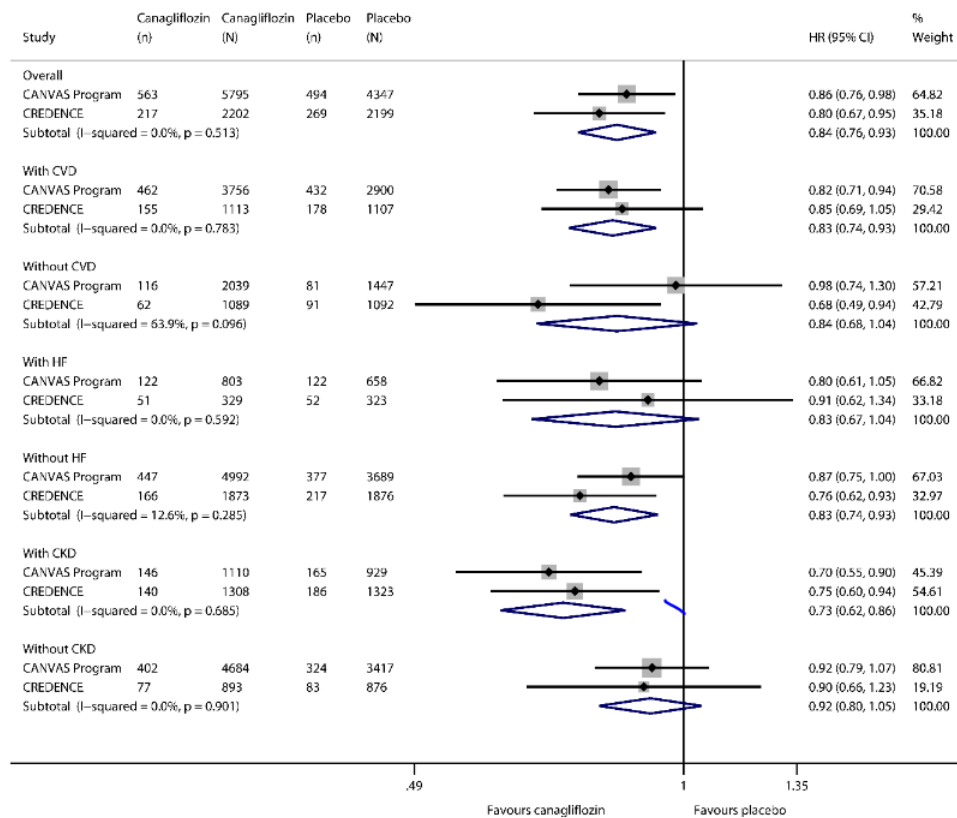
### Studienergebnisse:

#### **Direktvergleichende Evidenz nach Subgruppen:**

Angaben nur für Canagliflozin trials; Endpunkt MACE



**Fig. S4** Meta-analysis and heterogeneity test for two canagliflozin trials, stratified by type 2 diabetic subpopulations

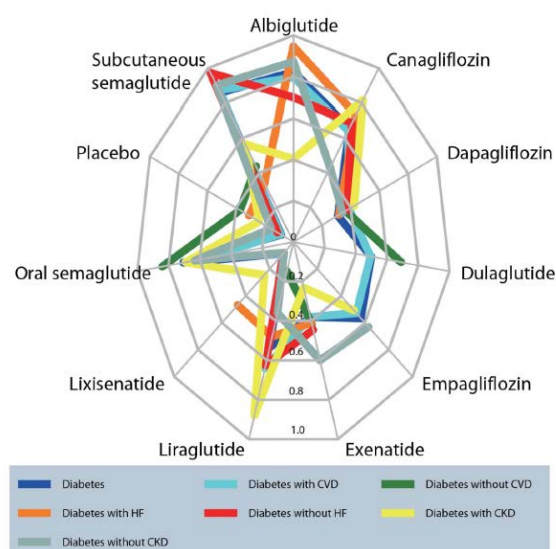


## NMA

### Endpunkt MACE

- No substantial heterogeneity was not observed in all diabetic subgroups except for the diabetic subgroup without CVD (I<sup>2</sup> = 63.9%). For this subgroup, sensitivity analysis) revealed the robustness of the network meta-analysis results.
- No test for inconsistency because there was not a closed loop in any evidence network

### Netzwerkgeometrie



## Results



## Gesamtpopulation

Table S2A. Pairwise comparison results from network meta-analysis for people with type 2 diabetes

|                          |                          |                      |                          |                          |                   |                          |                          |                     |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Albiglutide</b>       | 1.07 (0.9, 1.28)         | 1.19 (1, 1.42)       | 1.13 (0.94, 1.35)        | 1.1 (0.9, 1.35)          | 1.17 (0.99, 1.38) | 1.12 (0.94, 1.33)        | <b>1.31 (1.07, 1.59)</b> | 1.01 (0.71, 1.45)   | <b>1.28 (1.11, 1.47)</b> | 0.95 (0.71, 1.26)        |
| 0.93 (0.78, 1.11)        | <b>Canagliflozin</b>     | 1.11 (0.96, 1.28)    | 1.05 (0.9, 1.22)         | 1.03 (0.86, 1.23)        | 1.09 (0.94, 1.25) | 1.04 (0.89, 1.2)         | <b>1.22 (1.03, 1.44)</b> | 0.94 (0.67, 1.33)   | <b>1.19 (1.08, 1.32)</b> | 0.88 (0.68, 1.15)        |
| 0.84 (0.71, 1)           | 0.9 (0.78, 1.04)         | <b>Dapagliflozin</b> | 0.95 (0.81, 1.1)         | 0.92 (0.77, 1.1)         | 0.98 (0.85, 1.12) | 0.94 (0.81, 1.09)        | 1.1 (0.92, 1.3)          | 0.85 (0.6, 1.2)     | 1.08 (0.97, 1.19)        | 0.8 (0.61, 1.04)         |
| 0.89 (0.74, 1.06)        | 0.95 (0.82, 1.11)        | 1.06 (0.91, 1.23)    | <b>Dulaglutide</b>       | 0.98 (0.81, 1.18)        | 1.03 (0.89, 1.2)  | 0.99 (0.85, 1.16)        | 1.16 (0.97, 1.38)        | 0.9 (0.63, 1.27)    | <b>1.14 (1.02, 1.27)</b> | 0.84 (0.64, 1.1)         |
| 0.91 (0.74, 1.11)        | 0.97 (0.82, 1.17)        | 1.08 (0.91, 1.29)    | 1.02 (0.85, 1.23)        | <b>Empagliflozin</b>     | 1.06 (0.89, 1.26) | 1.01 (0.84, 1.21)        | 1.19 (0.97, 1.45)        | 0.92 (0.64, 1.32)   | <b>1.16 (1.01, 1.34)</b> | 0.86 (0.65, 1.15)        |
| 0.86 (0.72, 1.01)        | 0.92 (0.8, 1.06)         | 1.02 (0.89, 1.17)    | 0.97 (0.84, 1.12)        | 0.95 (0.8, 1.12)         | <b>Exenatide</b>  | 0.96 (0.83, 1.1)         | 1.12 (0.95, 1.32)        | 0.87 (0.62, 1.23)   | 1.1 (1, 1.21)            | 0.81 (0.62, 1.06)        |
| 0.9 (0.75, 1.07)         | 0.96 (0.83, 1.12)        | 1.07 (0.92, 1.24)    | 1.01 (0.86, 1.18)        | 0.99 (0.82, 1.18)        | 1.05 (0.91, 1.21) | <b>Liraglutide</b>       | 1.17 (0.99, 1.4)         | 0.91 (0.64, 1.29)   | <b>1.15 (1.03, 1.28)</b> | 0.85 (0.65, 1.11)        |
| <b>0.76 (0.63, 0.93)</b> | <b>0.82 (0.69, 0.97)</b> | 0.91 (0.77, 1.08)    | 0.86 (0.72, 1.03)        | 0.84 (0.69, 1.03)        | 0.89 (0.76, 1.05) | 0.85 (0.72, 1.01)        | <b>Lixisenatide</b>      | 0.77 (0.54, 1.11)   | 0.98 (0.83, 1.12)        | <b>0.73 (0.55, 0.96)</b> |
| 0.99 (0.69, 1.42)        | 1.06 (0.75, 1.5)         | 1.18 (0.83, 1.66)    | 1.11 (0.78, 1.58)        | 1.09 (0.75, 1.56)        | 1.15 (0.82, 1.62) | 1.1 (0.78, 1.56)         | 1.29 (0.9, 1.85)         | <b>Osemaglutide</b> | 1.27 (0.91, 1.76)        | 0.94 (0.62, 1.42)        |
| <b>0.78 (0.68, 0.9)</b>  | <b>0.84 (0.76, 0.93)</b> | 0.93 (0.84, 1.03)    | <b>0.88 (0.79, 0.98)</b> | <b>0.86 (0.74, 0.99)</b> | 0.91 (0.83, 1)    | <b>0.87 (0.78, 0.97)</b> | 1.02 (0.89, 1.17)        | 0.79 (0.57, 1.1)    | <b>Placebo</b>           | <b>0.74 (0.58, 0.95)</b> |
| 1.05 (0.79, 1.4)         | 1.13 (0.87, 1.48)        | 1.26 (0.97, 1.64)    | 1.19 (0.91, 1.56)        | 1.16 (0.87, 1.55)        | 1.23 (0.95, 1.6)  | 1.17 (0.9, 1.54)         | <b>1.38 (1.04, 1.82)</b> | 1.07 (0.71, 1.61)   | <b>1.35 (1.06, 1.73)</b> | <b>Ssemaglutide</b>      |

Results are presented as HRs (95% CIs) of the column-defining treatment versus the row-defining treatment. Red bold font indicates statistical significance. Osemaglutide, Oral semaglutide; Ssemaglutide, Subcutaneous semaglutide.

## Subgroup: people with diabetes with CVD

Table S2B. Pairwise comparison results from network meta-analysis for people with type 2 diabetes with CVD

|                          |                          |                      |                    |                          |                         |                          |                          |                     |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|----------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Albiglutide</b>       | 1.06 (0.89, 1.27)        | 1.15 (0.95, 1.4)     | 1.11 (0.9, 1.38)   | 1.1 (0.9, 1.35)          | 1.15 (0.97, 1.37)       | 1.06 (0.89, 1.28)        | <b>1.31 (1.07, 1.59)</b> | 1.06 (0.73, 1.55)   | <b>1.28 (1.12, 1.48)</b> | 0.92 (0.69, 1.24)        |
| 0.94 (0.78, 1.13)        | <b>Canagliflozin</b>     | 1.09 (0.91, 1.29)    | 1.05 (0.86, 1.28)  | 1.04 (0.86, 1.25)        | 1.09 (0.93, 1.27)       | 1 (0.85, 1.18)           | <b>1.23 (1.03, 1.47)</b> | 1 (0.69, 1.45)      | <b>1.21 (1.07, 1.35)</b> | 0.87 (0.65, 1.16)        |
| 0.87 (0.72, 1.05)        | 0.92 (0.77, 1.09)        | <b>Dapagliflozin</b> | 0.97 (0.79, 1.19)  | 0.96 (0.79, 1.16)        | 1 (0.85, 1.18)          | 0.92 (0.78, 1.1)         | 1.13 (0.94, 1.37)        | 0.92 (0.63, 1.34)   | 1.11 (0.98, 1.26)        | 0.8 (0.6, 1.07)          |
| 0.9 (0.73, 1.11)         | 0.95 (0.78, 1.16)        | 1.04 (0.84, 1.27)    | <b>Dulaglutide</b> | 0.99 (0.8, 1.23)         | 1.04 (0.86, 1.25)       | 0.95 (0.78, 1.16)        | 1.17 (0.95, 1.45)        | 0.96 (0.65, 1.4)    | 1.15 (0.98, 1.35)        | 0.83 (0.61, 1.12)        |
| 0.91 (0.74, 1.11)        | 0.96 (0.8, 1.16)         | 1.05 (0.86, 1.27)    | 1.01 (0.82, 1.26)  | <b>Empagliflozin</b>     | 1.05 (0.88, 1.25)       | 0.97 (0.8, 1.16)         | 1.19 (0.97, 1.45)        | 0.97 (0.66, 1.41)   | <b>1.16 (1.01, 1.35)</b> | 0.84 (0.62, 1.13)        |
| 0.87 (0.73, 1.03)        | 0.92 (0.79, 1.07)        | 1 (0.85, 1.17)       | 0.97 (0.8, 1.17)   | 0.95 (0.8, 1.14)         | <b>Exenatide</b>        | 0.92 (0.79, 1.07)        | 1.13 (0.96, 1.34)        | 0.92 (0.64, 1.33)   | <b>1.11 (1.01, 1.23)</b> | 0.8 (0.61, 1.06)         |
| 0.94 (0.78, 1.13)        | 1 (0.85, 1.18)           | 1.08 (0.91, 1.29)    | 1.05 (0.86, 1.28)  | 1.04 (0.86, 1.25)        | 1.08 (0.93, 1.26)       | <b>Liraglutide</b>       | <b>1.23 (1.03, 1.47)</b> | 1 (0.69, 1.45)      | <b>1.21 (1.07, 1.35)</b> | 0.87 (0.65, 1.15)        |
| <b>0.76 (0.63, 0.93)</b> | <b>0.81 (0.68, 0.97)</b> | 0.88 (0.73, 1.06)    | 0.85 (0.69, 1.05)  | 0.84 (0.69, 1.03)        | 0.88 (0.75, 1.05)       | <b>0.81 (0.68, 0.97)</b> | <b>Lixisenatide</b>      | 0.81 (0.56, 1.19)   | 0.98 (0.86, 1.12)        | <b>0.71 (0.52, 0.95)</b> |
| 0.94 (0.64, 1.37)        | 1 (0.69, 1.45)           | 1.08 (0.75, 1.58)    | 1.05 (0.71, 1.54)  | 1.03 (0.71, 1.52)        | 1.08 (0.75, 1.56)       | 1 (0.69, 1.45)           | 1.23 (0.84, 1.79)        | <b>Osemaglutide</b> | 1.2 (0.85, 1.71)         | 0.87 (0.56, 1.35)        |
| <b>0.78 (0.68, 0.9)</b>  | <b>0.83 (0.74, 0.93)</b> | 0.9 (0.79, 1.02)     | 0.87 (0.74, 1.02)  | <b>0.86 (0.74, 0.99)</b> | <b>0.9 (0.82, 0.99)</b> | <b>0.83 (0.74, 0.93)</b> | 1.02 (0.89, 1.17)        | 0.83 (0.58, 1.18)   | <b>Placebo</b>           | <b>0.72 (0.55, 0.94)</b> |
| 1.08 (0.8, 1.46)         | 1.15 (0.86, 1.53)        | 1.25 (0.93, 1.67)    | 1.21 (0.89, 1.64)  | 1.19 (0.89, 1.61)        | 1.25 (0.95, 1.65)       | 1.15 (0.87, 1.54)        | <b>1.41 (1.05, 1.91)</b> | 1.15 (0.74, 1.78)   | <b>1.39 (1.07, 1.8)</b>  | <b>Ssemaglutide</b>      |

Results are presented as HRs (95% CIs) of the column-defining treatment versus the row-defining treatment. Red bold font indicates statistical significance. Osemaglutide, Oral semaglutide; Ssemaglutide, Subcutaneous

## Subgroup: people with diabetes without CVD

Table S2C. Pairwise comparison results from network meta-analysis for people with type 2 diabetes without CVD

|                      |                      |                    |                   |                    |                     |                   |                     |
|----------------------|----------------------|--------------------|-------------------|--------------------|---------------------|-------------------|---------------------|
| <b>Canagliflozin</b> | 1.21 (0.92, 1.58)    | 1.04 (0.79, 1.35)  | 1.18 (0.85, 1.65) | 1.43 (0.96, 2.12)  | 0.61 (0.18, 2.08)   | 1.19 (0.96, 1.48) | 1.19 (0.48, 2.98)   |
| 0.83 (0.63, 1.09)    | <b>Dapagliflozin</b> | 0.86 (0.68, 1.09)  | 0.98 (0.72, 1.33) | 1.19 (0.82, 1.72)  | 0.51 (0.15, 1.72)   | 0.99 (0.84, 1.17) | 0.99 (0.4, 2.47)    |
| 0.96 (0.74, 1.26)    | 1.16 (0.92, 1.47)    | <b>Dulaglutide</b> | 1.14 (0.84, 1.54) | 1.38 (0.96, 2)     | 0.59 (0.17, 1.99)   | 1.15 (0.98, 1.35) | 1.15 (0.47, 2.84)   |
| 0.85 (0.61, 1.18)    | 1.02 (0.75, 1.38)    | 0.88 (0.65, 1.19)  | <b>Exenatide</b>  | 1.21 (0.8, 1.84)   | 0.52 (0.15, 1.77)   | 1.01 (0.78, 1.3)  | 1.01 (0.4, 2.56)    |
| 0.7 (0.47, 1.04)     | 0.84 (0.58, 1.22)    | 0.72 (0.5, 1.05)   | 0.82 (0.54, 1.26) | <b>Liraglutide</b> | 0.42 (0.12, 1.48)   | 0.83 (0.6, 1.16)  | 0.83 (0.32, 2.17)   |
| 1.64 (0.48, 5.55)    | 1.98 (0.58, 6.65)    | 1.7 (0.5, 5.73)    | 1.94 (0.56, 6.62) | 2.36 (0.67, 8.18)  | <b>Osemaglutide</b> | 1.96 (0.58, 6.51) | 1.96 (0.44, 8.8)    |
| 0.84 (0.68, 1.04)    | 1.01 (0.85, 1.19)    | 0.87 (0.74, 1.02)  | 0.99 (0.77, 1.28) | 1.2 (0.86, 1.67)   | 0.51 (0.15, 1.71)   | <b>Placebo</b>    | 1 (0.41, 2.45)      |
| 0.84 (0.34, 2.09)    | 1.01 (0.41, 2.51)    | 0.87 (0.35, 2.15)  | 0.99 (0.39, 2.5)  | 1.2 (0.46, 3.1)    | 0.51 (0.11, 2.29)   | 1 (0.41, 2.44)    | <b>Ssemaglutide</b> |

Results are presented as HRs (95% CIs) of the column-defining treatment versus the row-defining treatment. Red bold font indicates statistical significance.

Osemaglutide, Oral semaglutide; Ssemaglutide, Subcutaneous semaglutide.

## Subgroup: people with diabetes with HF

Table S2D. Pairwise comparison results from network meta-analysis for people with type 2 diabetes with HF

|                          |                      |                          |                         |                    |                     |                          |                     |
|--------------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| <b>Albiglutide</b>       | 1.19 (0.85, 1.68)    | <b>1.44 (1.03, 2.03)</b> | <b>1.39 (1.02, 1.9)</b> | 1.34 (0.93, 1.93)  | 1.35 (0.95, 1.93)   | <b>1.43 (1.11, 1.84)</b> | 1.47 (0.86, 2.52)   |
| 0.84 (0.6, 1.18)         | <b>Canagliflozin</b> | 1.21 (0.88, 1.66)        | 1.16 (0.87, 1.55)       | 1.13 (0.8, 1.58)   | 1.13 (0.81, 1.58)   | 1.2 (0.96, 1.5)          | 1.23 (0.73, 2.09)   |
| <b>0.69 (0.49, 0.97)</b> | 0.83 (0.6, 1.13)     | <b>Dapagliflozin</b>     | 0.96 (0.72, 1.28)       | 0.93 (0.66, 1.31)  | 0.94 (0.67, 1.31)   | 0.99 (0.79, 1.24)        | 1.02 (0.61, 1.73)   |
| <b>0.72 (0.53, 0.98)</b> | 0.86 (0.65, 1.15)    | 1.04 (0.78, 1.39)        | <b>Exenatide</b>        | 0.97 (0.71, 1.33)  | 0.97 (0.72, 1.32)   | 1.03 (0.86, 1.23)        | 1.06 (0.64, 1.76)   |
| 0.74 (0.52, 1.07)        | 0.89 (0.63, 1.25)    | 1.07 (0.76, 1.52)        | 1.03 (0.75, 1.42)       | <b>Liraglutide</b> | 1.01 (0.7, 1.44)    | 1.06 (0.82, 1.38)        | 1.1 (0.64, 1.89)    |
| 0.74 (0.52, 1.06)        | 0.88 (0.63, 1.24)    | 1.07 (0.76, 1.5)         | 1.03 (0.76, 1.4)        | 0.99 (0.69, 1.42)  | <b>Lixisenatide</b> | 1.06 (0.83, 1.36)        | 1.09 (0.64, 1.86)   |
| <b>0.7 (0.54, 0.9)</b>   | 0.84 (0.67, 1.05)    | 1.01 (0.81, 1.26)        | 0.97 (0.81, 1.16)       | 0.94 (0.72, 1.22)  | 0.95 (0.74, 1.21)   | <b>Placebo</b>           | 1.03 (0.64, 1.65)   |
| 0.68 (0.4, 1.16)         | 0.81 (0.48, 1.37)    | 0.98 (0.58, 1.65)        | 0.94 (0.57, 1.56)       | 0.91 (0.53, 1.57)  | 0.92 (0.54, 1.57)   | 0.97 (0.61, 1.56)        | <b>Ssemaglutide</b> |

Results are presented as HRs (95% CIs) of the column-defining treatment versus the row-defining treatment. Red bold font indicates statistical significance.

Ssemaglutide, Subcutaneous semaglutide.

## Subgroup: people with diabetes without HF

Table S2E. Pairwise comparison results from network meta-analysis for people with type 2 diabetes without HF

|                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Albiglutide</b>       | 1.01 (0.82, 1.25)        | 1.12 (0.91, 1.38)        | 1.1 (0.9, 1.34)          | 1.04 (0.84, 1.28)        | 1.27 (0.99, 1.62)        | <b>1.22 (1.02, 1.45)</b> | 0.78 (0.56, 1.1)         |
| 0.99 (0.8, 1.22)         | <b>Canagliflozin</b>     | 1.11 (0.94, 1.3)         | 1.08 (0.93, 1.26)        | 1.02 (0.87, 1.21)        | <b>1.25 (1.02, 1.54)</b> | <b>1.2 (1.07, 1.35)</b>  | 0.77 (0.56, 1.05)        |
| 0.89 (0.72, 1.1)         | 0.9 (0.77, 1.06)         | <b>Dapagliflozin</b>     | 0.98 (0.84, 1.14)        | 0.92 (0.79, 1.08)        | 1.13 (0.92, 1.38)        | 1.09 (0.97, 1.21)        | <b>0.7 (0.51, 0.95)</b>  |
| 0.91 (0.74, 1.12)        | 0.92 (0.79, 1.08)        | 1.02 (0.88, 1.19)        | <b>Exenatide</b>         | 0.94 (0.81, 1.11)        | 1.15 (0.95, 1.41)        | 1.11 (1, 1.23)           | <b>0.71 (0.52, 0.97)</b> |
| 0.97 (0.78, 1.19)        | 0.98 (0.83, 1.15)        | 1.08 (0.92, 1.27)        | 1.06 (0.9, 1.24)         | <b>Liraglutide</b>       | 1.22 (1, 1.5)            | <b>1.18 (1.05, 1.32)</b> | 0.75 (0.55, 1.03)        |
| 0.79 (0.62, 1.01)        | <b>0.8 (0.65, 0.98)</b>  | 0.88 (0.72, 1.08)        | 0.87 (0.71, 1.06)        | 0.82 (0.67, 1)           | <b>Lixisenatide</b>      | 0.96 (0.81, 1.14)        | <b>0.62 (0.44, 0.86)</b> |
| <b>0.82 (0.69, 0.98)</b> | <b>0.83 (0.74, 0.93)</b> | 0.92 (0.83, 1.03)        | 0.9 (0.81, 1)            | <b>0.85 (0.76, 0.96)</b> | 1.04 (0.88, 1.23)        | <b>Placebo</b>           | <b>0.64 (0.48, 0.86)</b> |
| 1.28 (0.91, 1.8)         | 1.3 (0.95, 1.78)         | <b>1.44 (1.05, 1.96)</b> | <b>1.41 (1.03, 1.92)</b> | 1.33 (0.97, 1.82)        | <b>1.62 (1.16, 2.27)</b> | <b>1.56 (1.17, 2.09)</b> | <b>Ssemaglutide</b>      |

Results are presented as HRs (95% CIs) of the column-defining treatment versus the row-defining treatment. Red bold font indicates statistical significance.

Ssemaglutide, Subcutaneous semaglutide.

## Subgroup: people with diabetes with CKD

Table S2F. Pairwise comparison results from network meta-analysis for people with type 2 diabetes with CKD

|                    |                          |                      |                      |                          |                          |                          |                     |                          |                     |
|--------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| <b>Albiglutide</b> | 0.78 (0.58, 1.06)        | 0.99 (0.68, 1.45)    | 0.95 (0.67, 1.34)    | 1.09 (0.81, 1.46)        | 0.74 (0.54, 1.02)        | 1.09 (0.77, 1.53)        | 0.8 (0.42, 1.52)    | 1.08 (0.84, 1.38)        | 0.9 (0.57, 1.44)    |
| 1.27 (0.95, 1.72)  | <b>Canagliflozin</b>     | 1.26 (0.91, 1.76)    | 1.21 (0.9, 1.62)     | <b>1.39 (1.1, 1.74)</b>  | 0.95 (0.73, 1.23)        | <b>1.39 (1.04, 1.85)</b> | 1.02 (0.55, 1.87)   | <b>1.37 (1.16, 1.62)</b> | 1.15 (0.75, 1.77)   |
| 1.01 (0.69, 1.48)  | 0.79 (0.57, 1.1)         | <b>Dapagliflozin</b> | 0.96 (0.65, 1.4)     | 1.1 (0.79, 1.53)         | 0.75 (0.53, 1.06)        | 1.1 (0.75, 1.6)          | 0.81 (0.42, 1.55)   | 1.09 (0.81, 1.45)        | 0.91 (0.56, 1.49)   |
| 1.06 (0.75, 1.5)   | 0.83 (0.62, 1.12)        | 1.05 (0.72, 1.53)    | <b>Empagliflozin</b> | 1.15 (0.86, 1.54)        | 0.78 (0.57, 1.08)        | 1.15 (0.82, 1.62)        | 0.84 (0.45, 1.59)   | 1.14 (0.89, 1.46)        | 0.96 (0.6, 1.52)    |
| 0.92 (0.68, 1.24)  | <b>0.72 (0.57, 0.91)</b> | 0.91 (0.65, 1.27)    | 0.87 (0.65, 1.17)    | <b>Exenatide</b>         | <b>0.68 (0.53, 0.88)</b> | 1 (0.75, 1.33)           | 0.74 (0.4, 1.35)    | 0.99 (0.84, 1.17)        | 0.83 (0.54, 1.27)   |
| 1.35 (0.98, 1.85)  | 1.06 (0.81, 1.37)        | 1.33 (0.94, 1.89)    | 1.27 (0.93, 1.75)    | <b>1.46 (1.13, 1.89)</b> | <b>Liraglutide</b>       | <b>1.46 (1.07, 2)</b>    | 1.07 (0.58, 2)      | <b>1.45 (1.19, 1.77)</b> | 1.22 (0.78, 1.89)   |
| 0.92 (0.65, 1.3)   | <b>0.72 (0.54, 0.96)</b> | 0.91 (0.63, 1.33)    | 0.87 (0.62, 1.22)    | 1 (0.75, 1.33)           | <b>0.68 (0.5, 0.93)</b>  | <b>Lixisenatide</b>      | 0.73 (0.39, 1.38)   | 0.99 (0.78, 1.26)        | 0.83 (0.53, 1.32)   |
| 1.25 (0.66, 2.37)  | 0.98 (0.53, 1.81)        | 1.24 (0.65, 2.39)    | 1.19 (0.63, 2.25)    | 1.36 (0.74, 2.51)        | 0.93 (0.5, 1.73)         | 1.36 (0.73, 2.57)        | <b>Osemaglutide</b> | 1.35 (0.75, 2.42)        | 1.13 (0.56, 2.3)    |
| 0.93 (0.73, 1.19)  | <b>0.73 (0.62, 0.86)</b> | 0.92 (0.69, 1.23)    | 0.88 (0.69, 1.12)    | 1.01 (0.86, 1.19)        | <b>0.69 (0.57, 0.84)</b> | 1.01 (0.8, 1.28)         | 0.74 (0.41, 1.33)   | <b>Placebo</b>           | 0.84 (0.57, 1.24)   |
| 1.11 (0.69, 1.76)  | 0.87 (0.57, 1.32)        | 1.09 (0.67, 1.78)    | 1.05 (0.66, 1.67)    | 1.2 (0.78, 1.84)         | 0.82 (0.53, 1.27)        | 1.2 (0.76, 1.9)          | 0.88 (0.43, 1.79)   | 1.19 (0.8, 1.76)         | <b>Ssemaglutide</b> |

Results are presented as HRs (95% CIs) of the column-defining treatment versus the row-defining treatment. Red bold font indicates statistical significance. Osemaglutide, Oral semaglutide; Ssemaglutide,

## Subgroup: people with diabetes without CKD

Table S2G. Pairwise comparison results from network meta-analysis for people with type 2 diabetes without CKD

|                          |                          |                         |                      |                          |                         |                          |                     |                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Albiglutide</b>       | <b>1.27 (1.02, 1.59)</b> | <b>1.31 (1.07, 1.6)</b> | 1.16 (0.91, 1.5)     | 1.19 (0.97, 1.47)        | <b>1.3 (1.05, 1.61)</b> | <b>1.49 (1.16, 1.91)</b> | 1.12 (0.72, 1.75)   | <b>1.39 (1.17, 1.65)</b> | 0.93 (0.65, 1.34)        |
| <b>0.79 (0.63, 0.98)</b> | <b>Canagliflozin</b>     | 1.03 (0.87, 1.23)       | 0.92 (0.73, 1.15)    | 0.94 (0.79, 1.12)        | 1.03 (0.85, 1.24)       | 1.17 (0.93, 1.47)        | 0.88 (0.58, 1.35)   | 1.09 (0.95, 1.25)        | 0.73 (0.52, 1.04)        |
| <b>0.76 (0.62, 0.93)</b> | 0.97 (0.82, 1.15)        | <b>Dapagliflozin</b>    | 0.89 (0.72, 1.1)     | 0.91 (0.78, 1.06)        | 0.99 (0.84, 1.17)       | 1.14 (0.92, 1.4)         | 0.86 (0.56, 1.3)    | 1.06 (0.95, 1.17)        | 0.71 (0.5, 1)            |
| 0.86 (0.67, 1.1)         | 1.09 (0.87, 1.37)        | 1.13 (0.91, 1.4)        | <b>Empagliflozin</b> | 1.02 (0.83, 1.27)        | 1.12 (0.9, 1.4)         | 1.28 (0.99, 1.66)        | 0.96 (0.62, 1.51)   | 1.19 (0.99, 1.43)        | 0.8 (0.55, 1.17)         |
| 0.84 (0.68, 1.03)        | 1.07 (0.89, 1.27)        | 1.1 (0.94, 1.29)        | 0.98 (0.78, 1.21)    | <b>Exenatide</b>         | 1.09 (0.92, 1.3)        | <b>1.25 (1.01, 1.55)</b> | 0.94 (0.62, 1.44)   | <b>1.16 (1.04, 1.31)</b> | 0.78 (0.55, 1.1)         |
| <b>0.77 (0.62, 0.95)</b> | 0.98 (0.81, 1.17)        | 1.01 (0.85, 1.19)       | 0.89 (0.71, 1.12)    | 0.91 (0.77, 1.09)        | <b>Liraglutide</b>      | 1.14 (0.91, 1.42)        | 0.86 (0.56, 1.32)   | 1.06 (0.94, 1.21)        | 0.71 (0.5, 1.01)         |
| <b>0.67 (0.52, 0.86)</b> | 0.85 (0.68, 1.07)        | 0.88 (0.71, 1.09)       | 0.78 (0.6, 1.01)     | <b>0.8 (0.65, 0.99)</b>  | 0.88 (0.7, 1.09)        | <b>Lixisenatide</b>      | 0.76 (0.48, 1.17)   | 0.93 (0.78, 1.12)        | <b>0.62 (0.43, 0.91)</b> |
| 0.89 (0.57, 1.38)        | 1.13 (0.74, 1.74)        | 1.17 (0.77, 1.78)       | 1.04 (0.66, 1.62)    | 1.06 (0.7, 1.62)         | 1.16 (0.76, 1.78)       | 1.32 (0.85, 2.07)        | <b>Osemaglutide</b> | 1.23 (0.82, 1.86)        | 0.83 (0.49, 1.39)        |
| <b>0.72 (0.61, 0.86)</b> | 0.92 (0.8, 1.05)         | 0.95 (0.85, 1.05)       | 0.84 (0.7, 1.01)     | <b>0.86 (0.77, 0.97)</b> | 0.94 (0.83, 1.07)       | 1.07 (0.9, 1.29)         | 0.81 (0.54, 1.22)   | <b>Placebo</b>           | <b>0.67 (0.49, 0.93)</b> |
| 1.08 (0.74, 1.55)        | 1.37 (0.96, 1.94)        | 1.41 (1, 1.98)          | 1.25 (0.86, 1.82)    | 1.28 (0.91, 1.8)         | 1.4 (0.99, 1.98)        | <b>1.6 (1.1, 2.31)</b>   | 1.21 (0.72, 2.02)   | <b>1.49 (1.08, 2.06)</b> | <b>Ssemaglutide</b>      |

Results are presented as HRs (95% CIs) of the column-defining treatment versus the row-defining treatment. Red bold font indicates statistical significance. Osemaglutide, Oral semaglutide; Ssemaglutide,

SUCRA:

- The maximum SUCRA values accompanied albiglutide and subcutaneous semaglutide for people with diabetes, for people with diabetes with CVD, and for people with diabetes without CKD; accompanied oral semaglutide for people with diabetes without CVD; accompanied albiglutide for people with diabetes with HF; accompanied subcutaneous semaglutide for people with diabetes without HF; and accompanied canagliflozin and liraglutide for people with diabetes with CKD.

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, different SGLT2is and GLP-1 RAs have different efficacy in preventing MACE in type 2 diabetes, and the most efficacious drugs vary with patient comorbidities. Subcutaneous semaglutide and albiglutide are most effective for type 2 diabetes with CVD, albiglutide is most effective for type 2 diabetes with HF, and canagliflozin and liraglutide are most effective for type 2 diabetes with CKD.

### *Kommentare zum Review*

- Limitation: Keine Angaben zur Untersuchung der Transitivitätsannahme; jedoch Information darüber, dass die Studien hinsichtlich key patient characteristics ähnlich waren

---

### **Men P et al., 2020 [84].**

Comparison of lixisenatide in combination with basal insulin versus other insulin regimens for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by basal insulin: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis.

### **Fragestellung**

To evaluate the comparative efficacy and safety of lixisenatide combined with basal insulin (BI) versus intensive premix insulin (premix), BI plus prandial insulin with the main meal (basal-plus) or progressively covering all meals (basal-bolus) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) inadequately controlled by BI

### **Methodik**

Protocol of this SLR and NMA has been registered on PROSPERO

#### Population:

- Adult T2DM patients inadequately controlled on basal insulin

#### Intervention:

- Lixisenatide in combination with basal insulin
- Premix insulin regimen (twice daily or third daily)
- Basal-bolus regimen (basal insulin + prandial insulin covering all meals (3 shots))
- Basal-plus regimen (basal insulin + prandial insulin with the main meal (1 shot))

#### Komparator:

- Any insulin intervention of interest in an approved dose

#### Endpunkte:

- Mean changes in the HbA1c from baseline
- Mean changes in the FPG from baseline

- Mean change in body weight from baseline
- Incidence and event per patient of systematic hypoglycemia

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Syst. search in PubMed, Embase, the Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and Wanfang databases from January 1998 to January 2018

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Using Cochrane Collaborations Risk of Bias tool

#### NMA-Methodik/Überprüfung der zentralen Annahmen

- Bayesian framework with random-effects hierarchical models
- The node-splitting method was used to assess the inconsistency of the model by separating evidence on a particular comparison into direct and indirect evidence
- Heterogeneity among the studies was assessed using the I<sup>2</sup> test.
- GRADE assessment for rating the quality of treatment effect estimates from NMA

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCT

#### Studiencharakteristika:

- The baseline characteristics, including age, gender, BMI, HbA1c, treatment duration and diabetes duration, were similar across the studies
- Patients in the included trials had a mean age of 57.3 years, a BMI of 30.9 kg/m<sup>2</sup>, a baseline HbA1c of 8.6%, and a diabetes duration of 12.0 years.
- All but one of the treatment durations was 24 weeks.
- Besides the insulin treatments (with or without lixisenatide), most of the patients were allowed to receive background OAD therapy (metformin for most).

#### Qualität der Studien:

- The majority of included studies possessed low and/or moderate risk of bias.
  - Random sequence generation was adequate in all of the eight trials.
  - We did not identify any studies with definite high risk of bias

Appendix S9 Quality assessment for included trials

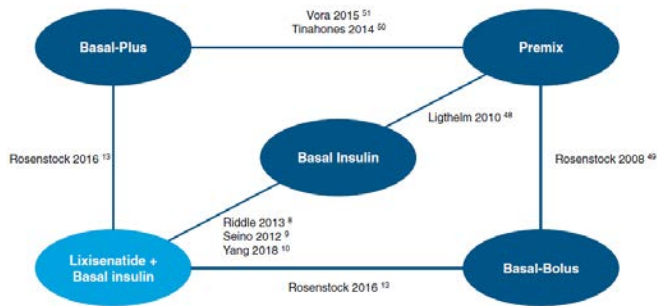
|                 | Random sequence generation | Allocation concealment | Blinding of participants and personnel | Blinding of outcome assessment | Incomplete outcome data | Selective reporting | Other bias |
|-----------------|----------------------------|------------------------|--|--------------------------------|-------------------------|---------------------|------------|
| Rosenstock 2016 | ●                          | ●                      | ●                                      | ●                              | ●                       | ●                   | ●          |
| Vora 2015       | ●                          | ●                      | ●                                      | ●                              | ●                       | ●                   | ●          |
| Tinahones 2014  | ●                          | ●                      | ●                                      | ●                              | ●                       | ●                   | ●          |
| Yang 2018       | ●                          | ●                      | ●                                      | ●                              | ●                       | ●                   | ●          |
| Rosenstock 2008 | ●                          | ●                      | ●                                      | ●                              | ●                       | ●                   | ●          |
| Seino 2012      | ●                          | ●                      | ●                                      | ●                              | ●                       | ●                   | ●          |
| Ligthelm 2010   | ●                          | ●                      | ●                                      | ●                              | ●                       | ●                   | ●          |
| Riddle 2013     | ●                          | ●                      | ●                                      | ●                              | ●                       | ●                   | ●          |

Key:  
 Low risk of bias ● 1  
 Unclear risk of bias ● 2  
 High risk of bias ● 3

Studienergebnisse:

NMA

Netzwerkgeometrie



Results for direct evidence, indirect evidence and mixed treatment effect

| Parameter  | Direct evidence         |                     | Indirect evidence         |                     | Network meta-analysis      |                     |
|--|-------------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
|  | MD (95% CI)             | Quality of evidence | MD (95% CI)               | Quality of evidence | MD (95% CI)                | Quality of evidence |
| <b>Changes in the HbA1c from baseline (%)</b>        |                         |                     |                           |                     |                            |                     |
| Lixi + BI vs. Premix                                 | --                      | --                  | -0.654<br>(-1.406,0.098)  | low                 | -0.124<br>(-0.498, 0.250)  | low                 |
| Lixi + BI vs. Basal-Plus                             | 0.000<br>(-0.374,0.374) | high                | -0.623<br>(-1.119,-0.127) | moderate            | -0.229<br>(-0.607, 0.150)  | high                |
| Lixi + BI vs. Basal-Bolus                            | 0.200<br>(-0.298,0.698) | high                | 0.180<br>(-0.594,0.954)   | moderate            | 0.090<br>(-0.310, 0.490)   | high                |
| <b>Changes in the body weight from baseline (kg)</b> |                         |                     |                           |                     |                            |                     |
| Lixi + BI vs. Premix                                 | --                      | --                  | -1.181<br>(-2.71,0.348)   | low                 | -2.276<br>(-2.909, -1.643) | low                 |

|  |                               |      |                           |          |                            |          |
|--|-------------------------------|------|---------------------------|----------|----------------------------|----------|
| Lixi + BI vs.<br>Basal-Plus                          | -0.400<br>(-1.252,0.452)      | high | -0.913<br>(-1.958,0.132)  | moderate | -1.732<br>(-2.375, -1.089) | high     |
| Lixi + BI vs.<br>Basal-Bolus                         | -2.000<br>(-2.832,-<br>1.168) | high | -3.213<br>(-4.508,-1.918) | moderate | -2.354<br>(-3.054, -1.654) | high     |
| <b>Incidence of symptomatic hypoglycemia</b>         |                               |      |                           |          |                            |          |
| Lixi + BI vs.<br>Premix                              | --                            | --   | 0.568<br>(0.098,3.281)    | moderate | 0.654<br>(0.458, 0.933)    | moderate |
| Lixi + BI vs.<br>Basal-Plus                          | 0.770<br>(0.500,1.188)        | high | 0.310<br>(0.022,4.317)    | moderate | 0.754<br>(0.548, 1.038)    | high     |
| Lixi + BI vs.<br>Basal-Bolus                         | 0.601<br>(0.257,1.404)        | high | 0.230<br>(0.005,10.568)   | low      | 0.599<br>(0.430, 0.834)    | high     |
| <b>Event per patient of symptomatic hypoglycemia</b> |                               |      |                           |          |                            |          |
| Lixi + BI vs.<br>Premix                              | --                            | --   | 0.698<br>(0.517,0.941)    | moderate | 0.589<br>(0.353, 0.995)    | moderate |
| Lixi + BI vs.<br>Basal-Plus                          | 0.835<br>(0.731,0.953)        | high | 0.756<br>(0.575,0.993)    | moderate | 0.805<br>(0.475, 1.376)    | high     |
| Lixi + BI vs.<br>Basal-Bolus                         | 0.501<br>(0.327,0.767)        | high | 1.049<br>(1.098,1.002)    | moderate | 0.624<br>(0.360, 1.103)    | high     |

Abbreviations: basal-plus: basal insulin plus prandial insulin with the main meal; basal-bolus: basal insulin plus prandial insulin covering all meal; BI: basal insulin; CI: confidence interval; FPG: fasting plasma glucose; HbA1c: hemoglobin A1c; MD: mean difference; premix: intensive premixed insulin; RR: risk ratio

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, lixisenatide combined with BI is shown to have a comparable glycaemic control ability, but is superior to premix, basal-plus and basal-bolus in terms of weight control and hypoglycaemia risk.

### Kommentare zum Review

- Limitation: Keine Angaben zur Untersuchung der Transitivitätsannahme; jedoch Festlegung enger Einschlusskriterien der Studien; Studien hinsichtlich der Baselinecharakteristika Alter, BMI, HbA1c, Krankheitsdauer ähnlich

---

### Tsapas A et al., 2020 [102].

Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Network Meta-analysis.

### Fragestellung

This systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials assesses the long-term effects of antidiabetic drugs on clinically important outcomes in clinically relevant subpopulations.



## Methodik

### Population:

- adults with type 2 diabetes

### Intervention/ Komparator:

- glucose-lowering drugs that had been approved or had pending applications for regulatory authorization in Europe or the United States.
- Comparisons among the following single interventions were included:
  - metformin,
  - sulphonylureas,
  - pioglitazone,
  - dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors,
  - GLP-1 RAs,
  - SGLT-2 inhibitors,
  - basal insulin, basal–bolus insulin regimens (including basal-plus insulin), premixed insulins,
  - a-glucosidase inhibitors,
  - meglitinides,
  - or placebo.

In each comparison, background treatment was defined as the antidiabetic medication therapy used in both the intervention and control groups after randomization. Eligible background therapy was either no background treatment (monotherapy) or metformin-based background treatment (metformin only or metformin plus any other antidiabetic medication).

### Endpunkte:

- primary outcomes: change from baseline in HbA1c level and all-cause mortality
- Secondary outcomes: severe hypoglycemia, cardiovascular death, stroke, myocardial infarction, hospitalization for heart failure, diabetic retinopathy, and amputation
- data for end-stage renal disease

### Recherche/Suchzeitraum:

- We searched MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials from inception through 18 December 2019 (without language restrictions)

### Qualitätsbewertung der Studien

revised Cochrane Collaboration Risk of Bias tool RoB2.0.

### NMA-Methodik/Überprüfung der zentralen Annahmen für eine NMA

- Initially, we did pairwise meta-analyses and then explored the transitivity assumption that a network meta-analysis approach was appropriate by comparing the distribution of potential effect modifiers across treatment comparisons (duration of diabetes, age, hemoglobin A1c level at baseline, and body mass index)
- We did frequentist random-effects network metaanalyses and calculated mean differences (MDs) for the change in hemoglobin A1c level and odds ratios (ORs) and 95% CIs for dichotomous outcomes, assuming a common heterogeneity variable across all comparisons. In case of sparse networks, we used a fixed-effects model, given that the common between-study heterogeneity cannot be estimated reliably in such networks

- We evaluated heterogeneity by comparing the magnitude of the common between-study variance for each outcome with empirical distributions of heterogeneity variances
- We evaluated consistency in the networks both locally by comparing direct with indirect evidence and globally by using the design-by-treatment interaction mode

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 453 trials assessing 21 antidiabetic interventions from 9 drug classes

### Charakteristika der Studien/Population:

- In 134 trials (41 862 patients), treatment interventions were used as monotherapy, of which 101 studies were in drug-naive patients, whereas the remaining studies recruited patients who had received antidiabetic treatment in the past but had all prior medication withdrawn at randomization.
- In 296 trials (264 087 patients), treatment interventions were used as an add-on to metformin-based therapy (metformin only or metformin plus any other antidiabetic medication). The remaining 23 studies (14 525 patients) included both groups that evaluated treatments as monotherapy and groups with patients receiving background metformin-based therapy. The median duration of trials was 26 weeks (interquartile range, 24 to 52 weeks).
- Three hundred studies had a double-blind design, 127 were open label, and 5 were single-blind; blinding status was unclear in the remaining studies.
- Mean hemoglobin A1c level at baseline was 8.3% (SD, 0.76%), and mean body weight was 85.1 kg (SD, 9.17).
- The median HbA1c level was 8.2% (interquartile range, 7.9% to 8.7%) in monotherapy trials and 8.2% (interquartile range, 8.0% to 8.5%) in trials with drugs as an add-on to metformin-based therapy.
- The median duration of diabetes across all trials was 6.9 years (interquartile range, 4.6 to 9.3 years).

### Qualität der Studien:

- Regarding change in hemoglobin A1c level, 224 trials (58%) had low overall risk of bias.
- For all-cause mortality, overall risk of bias was low in 80 trials (20%), whereas 292 trials (74%) had high risk of bias

### Studienergebnisse:

**Direkte Evidenz:** siehe Anhang (Tsapas 2020 [102]. Pairwise meta-analysis results)

## **NMA**

- On the basis of the distribution of potential effect modifiers (duration of diabetes, age, hemoglobin A1c level at baseline, and body mass index) across all treatment comparisons, eligible trials were deemed sufficiently similar to assume that a network meta-analysis was appropriate
- There was no evidence of heterogeneity for any outcome except for change in hemoglobin A1c level in both subnetworks and for diabetic retinopathy and amputation in the subnetwork of patients at increased cardiovascular risk receiving metformin-based background therapy

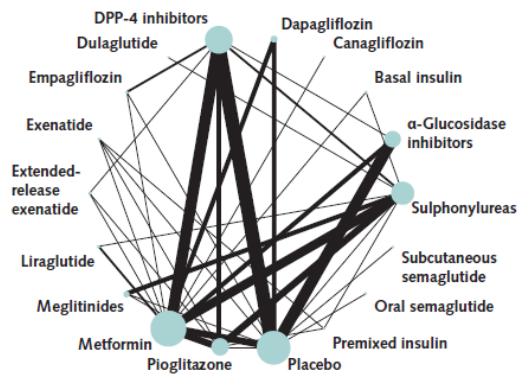


- The design-by-treatment interaction model did not identify global inconsistency in any of the networks, except for change in hemoglobin A1c level in the network of drug-naive patients. Local inconsistency in all analyses was generally low

## Drug-Naive Patients

### Glycemic Outcomes

#### Netzwerkgeometrie HbA1c



### Results

- All treatments reduced HbA1c level compared with placebo, with MDs ranging from -1.48% (95% CI, -2.15% to -0.81%) for subcutaneous semaglutide to -0.60% (CI, -0.75% to -0.46%) for DPP-4 inhibitors (moderate confidence).

#### 12.1.1.1. Change in HbA1c

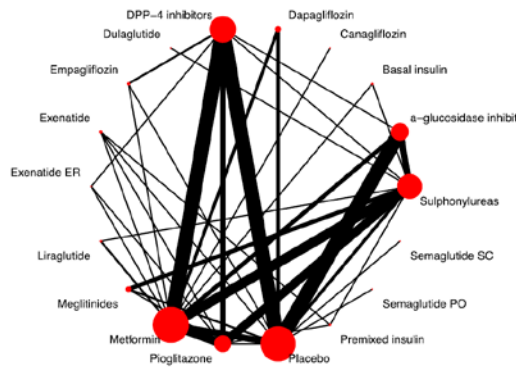
|                                |                                |                                |                                |                                |                                |                                |                                |                                |                                |         |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------|
| aGIs                           |                                |                                |                                |                                |                                |                                |                                |                                |                                |         |
| 0.39<br>(-0.23, 1.01)          | Basal insulin                  |                                |                                |                                |                                |                                |                                |                                |                                |         |
| -0.12<br>(-0.33, 0.08)         | -0.51<br>(-1.12, 0.09)         | DPP-4i                         |                                |                                |                                |                                |                                |                                |                                |         |
| 0.40<br><b>(0.12, 0.69)</b>    | 0.02<br>(-0.62, 0.65)          | 0.53<br><b>(0.28, 0.78)</b>    | GLP-1 RAs                      |                                |                                |                                |                                |                                |                                |         |
| 0.04<br>(-0.29, 0.36)          | -0.35<br>(-1.01, 0.31)         | 0.16<br>(-0.14, 0.47)          | -0.37<br><b>(-0.73, -0.01)</b> | Meglitinides                   |                                |                                |                                |                                |                                |         |
| 0.19<br>(-0.01, 0.38)          | -0.20<br>(-0.79, 0.39)         | 0.31<br><b>(0.17, 0.45)</b>    | -0.22<br>(-0.47, 0.03)         | 0.15<br>(-0.15, 0.45)          | Metformin                      |                                |                                |                                |                                |         |
| 0.17<br>(-0.07, 0.41)          | -0.22<br>(-0.83, 0.39)         | 0.29<br><b>(0.10, 0.48)</b>    | -0.24<br>(-0.51, 0.03)         | 0.13<br>(-0.19, 0.45)          | -0.02<br>(-0.19, 0.16)         | Pioglitazone                   |                                |                                |                                |         |
| 0.36<br>(-0.21, 0.93)          | -0.03<br>(-0.83, 0.78)         | 0.49<br>(-0.07, 1.04)          | -0.04<br>(-0.59, 0.50)         | 0.32<br>(-0.28, 0.93)          | 0.18<br>(-0.37, 0.72)          | 0.19<br>(-0.35, 0.74)          | Premixed insulin               |                                |                                |         |
| 0.11<br>(-0.16, 0.37)          | -0.28<br>(-0.91, 0.35)         | 0.23<br><b>(0.01, 0.45)</b>    | -0.30<br>(-0.60, 0.01)         | 0.07<br>(-0.28, 0.42)          | -0.08<br>(-0.29, 0.13)         | -0.06<br>(-0.32, 0.20)         | -0.25<br>(-0.83, 0.33)         | SGLT-2i                        |                                |         |
| 0.12<br>(-0.10, 0.33)          | -0.27<br>(-0.88, 0.33)         | 0.24<br><b>(0.06, 0.42)</b>    | -0.29<br><b>(-0.55, -0.03)</b> | 0.08<br>(-0.20, 0.36)          | -0.07<br>(-0.24, 0.10)         | -0.05<br>(-0.25, 0.15)         | -0.25<br>(-0.80, 0.30)         | 0.01<br>(-0.25, 0.26)          | SU                             |         |
| -0.73<br><b>(-0.91, -0.56)</b> | -1.12<br><b>(-1.73, -0.52)</b> | -0.61<br><b>(-0.75, -0.47)</b> | -1.14<br><b>(-1.38, -0.89)</b> | -0.77<br><b>(-1.06, -0.48)</b> | -0.92<br><b>(-1.06, -0.77)</b> | -0.90<br><b>(-1.10, -0.70)</b> | -1.09<br><b>(-1.65, -0.54)</b> | -0.84<br><b>(-1.06, -0.63)</b> | -0.85<br><b>(-1.03, -0.67)</b> | Placebo |

Treatments are reported in alphabetical order. Treatment estimates are MDs and 95% CIs in the column-defining treatment compared to the row-defining treatment. MDs lower than 0 favour the column-defining treatment. Significant results are in bold. aGIs=alpha-glucosidase inhibitors. DPP-4i=dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. GLP-1 RAs=glucagon-like peptide 1 receptor agonists. SGLT-2i=Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. SU=sulphonylureas.

- All treatments reduced HbA1c level to a similar extent with metformin, except for DPP-4 inhibitors (MD, 0.32% [CI, 0.17% to 0.46%]), which were also inferior to liraglutide, subcutaneous semaglutide, pioglitazone, and sulphonylureas.



3.2.1. All-cause mortality



Results

- All medications had a neutral effect on all-cause mortality (97 studies; 31 489 patients), cardiovascular death (91 studies; 24 212 patients), stroke (16 studies; 10 744 patients), myocardial infarction (27 studies; 15 286 patients), or hospitalization for heart failure (8 studies; 2560 patients). The confidence in these estimates was generally deemed very low

14.1.1. All-cause mortality

|                       |                       |                      |                      |                      |                      |                      |                       |                      |                      |         |  |
|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|---------|--|
| aGIs                  |                       |                      |                      |                      |                      |                      |                       |                      |                      |         |  |
| 1.07<br>(0.06, 20.65) | Basal insulin         |                      |                      |                      |                      |                      |                       |                      |                      |         |  |
| 1.40<br>(0.52, 3.83)  | 1.31<br>(0.08, 22.80) | DPP-4i               |                      |                      |                      |                      |                       |                      |                      |         |  |
| 1.18<br>(0.27, 5.07)  | 1.10<br>(0.05, 23.14) | 0.84<br>(0.23, 3.01) | GLP-1 RAs            |                      |                      |                      |                       |                      |                      |         |  |
| 1.12<br>(0.19, 6.75)  | 1.04<br>(0.04, 26.20) | 0.80<br>(0.15, 4.19) | 0.95<br>(0.13, 6.79) | Meglitinides         |                      |                      |                       |                      |                      |         |  |
| 1.08<br>(0.41, 2.82)  | 1.00<br>(0.06, 16.63) | 0.77<br>(0.43, 1.38) | 0.91<br>(0.27, 3.07) | 0.96<br>(0.19, 4.83) | Metformin            |                      |                       |                      |                      |         |  |
| 1.19<br>(0.36, 3.95)  | 1.11<br>(0.06, 20.38) | 0.85<br>(0.34, 2.10) | 1.01<br>(0.26, 4.01) | 1.06<br>(0.19, 5.99) | 1.11<br>(0.50, 2.48) | Pioglitazone         |                       |                      |                      |         |  |
| 0.62<br>(0.07, 5.70)  | 0.58<br>(0.02, 18.26) | 0.44<br>(0.05, 3.56) | 0.53<br>(0.06, 4.93) | 0.55<br>(0.04, 7.12) | 0.52<br>(0.07, 4.45) | 0.58<br>(0.06, 4.30) | Premixed insulin      |                      |                      |         |  |
| 1.55<br>(0.39, 6.12)  | 1.44<br>(0.07, 29.24) | 1.10<br>(0.35, 3.47) | 1.31<br>(0.27, 6.44) | 1.38<br>(0.20, 9.33) | 1.44<br>(0.48, 4.31) | 1.30<br>(0.34, 4.91) | 2.49<br>(0.25, 24.88) | SGLT-2i              |                      |         |  |
| 1.05<br>(0.40, 2.77)  | 0.98<br>(0.06, 16.30) | 0.75<br>(0.40, 1.39) | 0.89<br>(0.26, 3.05) | 0.94<br>(0.19, 4.61) | 0.98<br>(0.64, 1.49) | 0.88<br>(0.39, 2.01) | 1.70<br>(0.23, 12.76) | 0.68<br>(0.22, 2.15) | SU                   |         |  |
| 0.91<br>(0.37, 2.23)  | 0.85<br>(0.05, 15.33) | 0.65<br>(0.31, 1.35) | 0.77<br>(0.22, 2.76) | 0.81<br>(0.16, 4.23) | 0.85<br>(0.41, 1.77) | 0.77<br>(0.28, 2.10) | 1.47<br>(0.18, 12.34) | 0.59<br>(0.18, 1.91) | 0.87<br>(0.41, 1.85) | Placebo |  |

Treatments are reported in alphabetical order. Treatment estimates are ORs and 95% CIs in the column-defining treatment compared to the row-defining treatment. ORs lower than 1 favour the column-defining treatment. Significant results are in bold. aGIs=alpha-glucosidase inhibitors. DPP-4i=dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. GLP-1 RAs=glucagon-like peptide 1 receptor agonists. SGLT-2i=Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. SU=sulphonylureas..

14.1.2. Cardiovascular mortality

|                       |                       |                      |                      |                       |                      |                      |                       |                      |                      |         |  |
|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|---------|--|
| aGIs                  |                       |                      |                      |                       |                      |                      |                       |                      |                      |         |  |
| 1.13<br>(0.06, 21.93) | Basal insulin         |                      |                      |                       |                      |                      |                       |                      |                      |         |  |
| 1.08<br>(0.36, 3.31)  | 0.96<br>(0.05, 17.90) | DPP-4i               |                      |                       |                      |                      |                       |                      |                      |         |  |
| 1.24<br>(0.28, 5.54)  | 1.10<br>(0.05, 23.74) | 1.15<br>(0.28, 4.67) | GLP-1 RAs            |                       |                      |                      |                       |                      |                      |         |  |
| 1.17<br>(0.19, 7.18)  | 1.03<br>(0.04, 26.12) | 1.08<br>(0.18, 6.48) | 0.94<br>(0.13, 7.02) | Meglitinides          |                      |                      |                       |                      |                      |         |  |
| 1.12<br>(0.39, 3.18)  | 0.99<br>(0.06, 16.91) | 1.03<br>(0.45, 2.37) | 0.90<br>(0.24, 3.31) | 0.96<br>(0.17, 5.42)  | Metformin            |                      |                       |                      |                      |         |  |
| 1.28<br>(0.36, 4.56)  | 1.13<br>(0.06, 21.46) | 1.18<br>(0.39, 3.61) | 1.03<br>(0.24, 4.40) | 1.09<br>(0.18, 6.49)  | 1.14<br>(0.42, 3.15) | Pioglitazone         |                       |                      |                      |         |  |
| 0.61<br>(0.05, 7.97)  | 0.54<br>(0.01, 21.55) | 0.57<br>(0.04, 7.12) | 0.49<br>(0.04, 6.35) | 0.52<br>(0.03, 9.04)  | 0.55<br>(0.05, 6.53) | 0.48<br>(0.04, 5.64) | Premixed insulin      |                      |                      |         |  |
| 1.73<br>(0.36, 8.28)  | 1.53<br>(0.07, 34.35) | 1.60<br>(0.38, 6.70) | 1.39<br>(0.23, 8.24) | 1.48<br>(0.18, 12.12) | 1.55<br>(0.42, 5.76) | 1.35<br>(0.27, 6.67) | 2.83<br>(0.18, 44.79) | SGLT-2i              |                      |         |  |
| 1.13<br>(0.37, 3.39)  | 1.00<br>(0.06, 17.06) | 1.04<br>(0.35, 3.09) | 0.91<br>(0.23, 3.61) | 0.96<br>(0.19, 4.82)  | 1.01<br>(0.40, 2.57) | 0.88<br>(0.32, 2.44) | 1.84<br>(0.17, 20.17) | 0.65<br>(0.14, 3.04) | SU                   |         |  |
| 0.90<br>(0.36, 2.22)  | 0.79<br>(0.04, 14.61) | 0.83<br>(0.35, 1.94) | 0.72<br>(0.19, 2.69) | 0.77<br>(0.14, 4.19)  | 0.80<br>(0.34, 1.87) | 0.70<br>(0.23, 2.14) | 1.47<br>(0.12, 17.90) | 0.52<br>(0.13, 2.07) | 0.80<br>(0.29, 2.17) | Placebo |  |

Treatments are reported in alphabetical order. Treatment estimates are ORs and 95% CIs in the column-defining treatment compared to the row-defining treatment. ORs lower than 1 favour the column-defining treatment. Significant results are in bold. aGIs=alpha-glucosidase inhibitors. DPP-4i=dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. GLP-1 RAs=glucagon-like peptide 1 receptor agonists. SGLT-2i=Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. SU=sulphonylureas..

#### 14.1.3. Myocardial infarction

|                      |                       |                      |                      |                      |                      |         |
|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------|
| DPP-4i               |                       |                      |                      |                      |                      |         |
| 0.79<br>(0.10, 6.34) | GLP-1 RAs             |                      |                      |                      |                      |         |
| 0.82<br>(0.34, 2.01) | 1.04<br>(0.13, 8.41)  | Metformin            |                      |                      |                      |         |
| 0.68<br>(0.21, 2.16) | 0.86<br>(0.10, 7.21)  | 0.83<br>(0.28, 2.42) | Pioglitazone         |                      |                      |         |
| 1.06<br>(0.26, 4.32) | 1.34<br>(0.15, 12.28) | 1.29<br>(0.36, 4.57) | 1.55<br>(0.32, 7.45) | SGLT-2i              |                      |         |
| 0.99<br>(0.35, 2.78) | 1.25<br>(0.15, 10.67) | 1.20<br>(0.67, 2.16) | 1.45<br>(0.48, 4.41) | 0.93<br>(0.23, 3.74) | SU                   |         |
| 0.70<br>(0.17, 2.86) | 0.89<br>(0.13, 5.85)  | 0.85<br>(0.20, 3.57) | 1.03<br>(0.21, 4.96) | 0.66<br>(0.15, 2.88) | 0.71<br>(0.15, 3.25) | Placebo |

Treatments are reported in alphabetical order. Treatment estimates are ORs and 95% CIs in the column-defining treatment compared to the row-defining treatment. ORs lower than 1 favour the column-defining treatment. Significant results are in bold. DPP-4i=dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. GLP-1 RAs=glucagon-like peptide 1 receptor agonists. SGLT-2i=Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. SU=sulphonylureas.

#### 14.1.4. Stroke

|                       |                      |                      |                      |                      |         |  |
|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------|--|
| DPP-4i                |                      |                      |                      |                      |         |  |
| 2.07<br>(0.17, 25.55) | GLP-1 RAs            |                      |                      |                      |         |  |
| 0.99<br>(0.31, 3.18)  | 0.48<br>(0.04, 5.32) | Metformin            |                      |                      |         |  |
| 1.08<br>(0.16, 7.45)  | 0.52<br>(0.04, 7.74) | 1.10<br>(0.17, 7.27) | SGLT-2i              |                      |         |  |
| 1.14<br>(0.30, 4.29)  | 0.55<br>(0.05, 6.10) | 1.16<br>(0.60, 2.22) | 1.06<br>(0.15, 7.64) | SU                   |         |  |
| 0.51<br>(0.10, 2.67)  | 0.25<br>(0.02, 2.63) | 0.52<br>(0.09, 2.92) | 0.47<br>(0.09, 2.36) | 0.45<br>(0.07, 2.75) | Placebo |  |

Treatments are reported in alphabetical order. Treatment estimates are ORs and 95% CIs in the column-defining treatment compared to the row-defining treatment. ORs lower than 1 favour the column-defining treatment. Significant results are in bold. aGIs=alpha-glucosidase inhibitors. DPP-4i=dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. GLP-1 RAs=glucagon-like peptide 1 receptor agonists. SGLT-2i=Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. SU=sulphonylureas.

#### 14.1.5. Hospitalization for heart failure

|                        |                         |                        |                        |                        |                       |         |
|------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|---------|
| DPP-4i                 |                         |                        |                        |                        |                       |         |
| 0.93<br>(0.01, 127.86) | GLP-1 RAs               |                        |                        |                        |                       |         |
| 1.23<br>(0.15, 10.06)  | 1.32<br>(0.01, 180.78)  | Metformin              |                        |                        |                       |         |
| 1.19<br>(0.08, 17.22)  | 1.28<br>(0.01, 171.38)  | 0.97<br>(0.07, 14.15)  | Pioglitazone           |                        |                       |         |
| 2.00<br>(0.04, 101.15) | 2.14<br>(0.00, 1161.53) | 1.63<br>(0.02, 140.12) | 1.68<br>(0.01, 193.37) | SGLT-2i                |                       |         |
| 1.21<br>(0.02, 64.30)  | 1.30<br>(0.00, 446.64)  | 0.99<br>(0.02, 39.39)  | 1.01<br>(0.03, 40.52)  | 0.61<br>(0.00, 161.39) | SU                    |         |
| 0.47<br>(0.02, 9.26)   | 0.51<br>(0.01, 25.77)   | 0.39<br>(0.02, 7.57)   | 0.40<br>(0.02, 7.47)   | 0.24<br>(0.00, 32.65)  | 0.39<br>(0.01, 29.77) | Placebo |

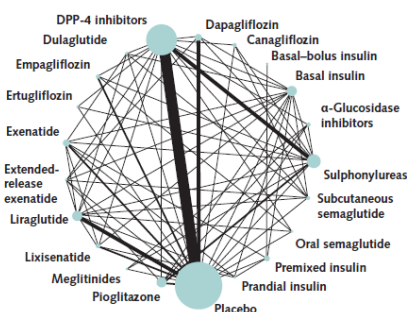
Treatments are reported in alphabetical order. Treatment estimates are ORs and 95% CIs in the column-defining treatment compared to the row-defining treatment. ORs lower than 1 favour the column-defining treatment. Significant results are in bold. DPP-4i=dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. GLP-1 RAs=glucagon-like peptide 1 receptor agonists. SGLT-2i=Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. SU=sulphonylureas.

We did not do meta-analyses for diabetic retinopathy and amputation because of a paucity of pertinent data.

### Patients on Metformin-Based Background Therapy

#### Glycemic Outcomes

#### Netzwerkgeometrie HbA1C



#### Results

- The greatest placebo-subtracted reductions in HbA1c level were seen with GLP-1 RAs, premixed insulin, and basal-bolus insulin regimens. Subcutaneous semaglutide was more efficacious in lowering HbA1c level than all other treatments (MD vs. placebo, -1.33% [CI, -1.50% to -1.16%]). The confidence in effect estimates for change in HbA1c level was high to moderate.



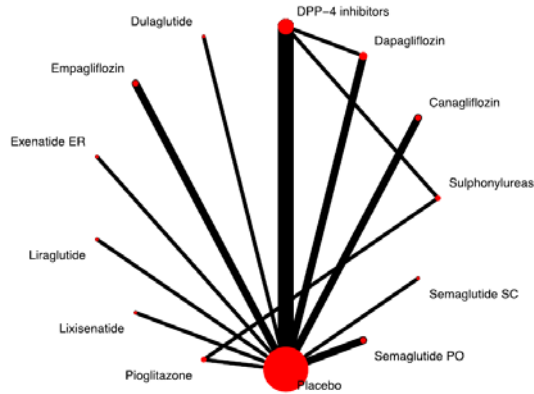


## Mortality and Cardiovascular Outcomes

### a) Patients at Increased Cardiovascular Risk

#### Netzwerkgeometrie all-cause mortality

6.2.1 All-cause mortality



#### Results

- **all-cause mortality:** Compared with placebo, all-cause mortality (21 studies; 145 694 patients) was reduced with oral semaglutide (OR, 0.50 [CI, 0.31 to 0.83]), empagliflozin (OR, 0.67 [CI, 0.55 to 0.81]), liraglutide (OR, 0.84 [CI, 0.73 to 0.97]), extended-release exenatide (OR, 0.86 [CI, 0.76 to 0.98]), and dapagliflozin (OR, 0.89 [CI, 0.80 to 0.99]) The confidence in these effect estimates was high to moderate.

18.1.1. All-cause mortality

|                      |                      |                      |                      |                      |         |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------|
| DPP-4i               |                      |                      |                      |                      |         |
| 1.15<br>(0.99, 1.33) | GLP-1 RAs            |                      |                      |                      |         |
| 0.99<br>(0.77, 1.27) | 0.86<br>(0.67, 1.11) | Pioglitazone         |                      |                      |         |
| 1.16<br>(0.99, 1.35) | 1.01<br>(0.87, 1.17) | 1.17<br>(0.91, 1.51) | SGLT-2i              |                      |         |
| 0.94<br>(0.76, 1.15) | 0.82<br>(0.64, 1.05) | 0.95<br>(0.72, 1.25) | 0.81<br>(0.63, 1.04) | SU                   |         |
| 1.00<br>(0.89, 1.11) | 0.87<br>(0.79, 0.96) | 1.01<br>(0.80, 1.27) | 0.86<br>(0.77, 0.96) | 1.06<br>(0.85, 1.34) | Placebo |

Treatments are reported in alphabetical order. Treatment estimates are ORs and 95% CIs in the column-defining treatment compared to the row-defining treatment. ORs lower than 1 favour the column-defining treatment. Significant results are in bold. DPP-4i =dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. GLP-1 RAs=glucagon-like peptide 1 receptor agonists. SGLT-2i=sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. SU=sulphonylureas.

- On the basis of indirect comparisons, oral semaglutide and empagliflozin also had a favorable effect compared with canagliflozin, dapagliflozin, DPP-4 inhibitors, dulaglutide, extended-release exenatide, lixisenatide, pioglitazone, subcutaneous semaglutide, and sulphonylureas.

18.2.1. All-cause mortality

|                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |         |  |  |  |  |  |  |  |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------|--|--|--|--|--|--|--|
| Canagliflozin        |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |         |  |  |  |  |  |  |  |
| 1.10<br>(0.93, 1.30) | Dapagliflozin        |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |         |  |  |  |  |  |  |  |
| 0.97<br>(0.83, 1.12) | 0.88<br>(0.77, 1.00) | DPP-4i               |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |         |  |  |  |  |  |  |  |
| 1.09<br>(0.91, 1.30) | 0.99<br>(0.84, 1.17) | 1.13<br>(0.98, 1.30) | Dulaglutide          |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |         |  |  |  |  |  |  |  |
| 1.45<br>(1.15, 1.83) | 1.32<br>(1.06, 1.65) | 1.50<br>(1.22, 1.85) | 1.33<br>(1.06, 1.67) | Empagliflozin        |                      |                      |                      |                      |                      |                      |                      |         |  |  |  |  |  |  |  |
| 1.13<br>(0.95, 1.35) | 1.03<br>(0.87, 1.21) | 1.17<br>(1.01, 1.35) | 1.04<br>(0.87, 1.23) | 0.78<br>(0.62, 0.98) | Exenatide ER         |                      |                      |                      |                      |                      |                      |         |  |  |  |  |  |  |  |
| 1.16<br>(0.96, 1.41) | 1.06<br>(0.88, 1.26) | 1.20<br>(1.02, 1.41) | 1.06<br>(0.88, 1.29) | 0.80<br>(0.63, 1.02) | 1.03<br>(0.85, 1.24) | Liraglutide          |                      |                      |                      |                      |                      |         |  |  |  |  |  |  |  |
| 1.04<br>(0.82, 1.31) | 0.94<br>(0.75, 1.18) | 1.07<br>(0.87, 1.32) | 0.95<br>(0.75, 1.20) | 0.71<br>(0.54, 0.94) | 0.92<br>(0.73, 1.15) | 0.89<br>(0.70, 1.14) | Lixisenatide         |                      |                      |                      |                      |         |  |  |  |  |  |  |  |
| 0.97<br>(0.77, 1.22) | 0.88<br>(0.71, 1.10) | 1.01<br>(0.82, 1.23) | 0.89<br>(0.71, 1.12) | 0.67<br>(0.51, 0.88) | 0.86<br>(0.69, 1.08) | 0.84<br>(0.66, 1.06) | 0.94<br>(0.71, 1.23) | Pioglitazone         |                      |                      |                      |         |  |  |  |  |  |  |  |
| 1.94<br>(1.16, 3.24) | 1.76<br>(1.06, 2.93) | 2.00<br>(1.21, 3.31) | 1.78<br>(1.06, 2.96) | 1.33<br>(0.78, 2.27) | 1.71<br>(1.03, 2.86) | 1.67<br>(0.99, 2.80) | 1.87<br>(1.10, 3.19) | 1.99<br>(1.17, 3.39) | Semaglutide PO       |                      |                      |         |  |  |  |  |  |  |  |
| 0.94<br>(0.64, 1.38) | 0.86<br>(0.59, 1.25) | 0.98<br>(0.67, 1.41) | 0.86<br>(0.59, 1.27) | 0.65<br>(0.43, 0.98) | 0.83<br>(0.57, 1.22) | 0.81<br>(0.55, 1.20) | 0.91<br>(0.60, 1.37) | 0.97<br>(0.64, 1.46) | 0.49<br>(0.26, 0.90) | Semaglutide SC       |                      |         |  |  |  |  |  |  |  |
| 0.90<br>(0.73, 1.11) | 0.81<br>(0.67, 0.99) | 0.93<br>(0.80, 1.08) | 0.82<br>(0.67, 1.01) | 0.62<br>(0.48, 0.80) | 0.79<br>(0.64, 0.98) | 0.77<br>(0.62, 0.96) | 0.87<br>(0.67, 1.12) | 0.92<br>(0.73, 1.16) | 0.46<br>(0.27, 0.78) | 0.95<br>(0.64, 1.42) | SU                   |         |  |  |  |  |  |  |  |
| 0.98<br>(0.86, 1.11) | 0.89<br>(0.80, 0.99) | 1.01<br>(0.94, 1.09) | 0.89<br>(0.79, 1.01) | 0.67<br>(0.55, 0.81) | 0.86<br>(0.76, 0.98) | 0.84<br>(0.73, 0.97) | 0.94<br>(0.77, 1.15) | 1.00<br>(0.83, 1.21) | 0.50<br>(0.31, 0.83) | 1.04<br>(0.72, 1.49) | 1.09<br>(0.92, 1.29) | Placebo |  |  |  |  |  |  |  |

Treatments are reported in alphabetical order. Treatment estimates are ORs and 95% CIs in the column-defining treatment compared to the row-defining treatment. ORs lower than 1 favour the column-defining treatment. Significant results are in bold. DPP-4i =dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. ER=extended release. PO=per os. SC=subcutaneous. SU=sulphonylureas.

- **cardiovascular death**

- Compared with placebo, oral semaglutide, empagliflozin, and liraglutide were associated with lower odds of cardiovascular death (21 studies; 145 694 patients) The confidence in these effect estimates was high to moderate

10.1.2. Cardiovascular mortality

|                      |                      |                      |                      |                      |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| DPP-4i               |                      |                      |                      |                      |
| 1.12<br>(0.93, 1.34) | GLP-1 RAs            |                      |                      |                      |
| 0.98<br>(0.70, 1.37) | 0.88<br>(0.63, 1.23) | Pioglitazone         |                      |                      |
| 1.14<br>(0.94, 1.38) | 1.02<br>(0.85, 1.23) | 1.16<br>(0.83, 1.63) | SGLT-2i              |                      |
| 1.05<br>(0.78, 1.40) | 0.94<br>(0.67, 1.32) | 1.07<br>(0.70, 1.64) | 0.92<br>(0.65, 1.30) | SU                   |
| 0.97<br>(0.85, 1.11) | 0.87<br>(0.77, 0.99) | 0.99<br>(0.73, 1.35) | 0.85<br>(0.74, 0.97) | 0.93<br>(0.67, 1.27) |
|                      |                      |                      |                      | Placebo              |

- Empagliflozin had a favorable effect on cardiovascular death compared with several other treatments, including canagliflozin, dapagliflozin, DPP-4 inhibitors, dulaglutide, extended-release exenatide, pioglitazone, and sulphonylureas (Figure 3).

Figure 3. Network meta-analysis results for cardiovascular death (left lower half) and hospitalization for heart failure (right upper half) in patients at increased cardiovascular risk receiving metformin-based background therapy:

|                      |                      |                      |                      |                      |                            |                      |                      |                      |                          |                      |                      |                      |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Canagliflozin        | 0.97†<br>(0.76-1.22) | 0.68†<br>(0.55-0.84) | 0.76†<br>(0.59-1.00) | 1.10†<br>(0.80-1.54) | 0.76†<br>(0.58-0.98)       | 0.82†<br>(0.63-1.07) | 0.75†<br>(0.55-1.03) | 0.51†<br>(0.37-0.69) | 0.85†<br>(0.46-1.56)     | 0.66†<br>(0.43-1.00) | 0.83†<br>(0.58-1.17) | 0.72*<br>(0.60-0.87) |
| 1.05†<br>(0.85-1.30) | Dapagliflozin        | 0.70*<br>(0.59-0.84) | 0.79†<br>(0.62-1.01) | 1.14†<br>(0.84-1.56) | 0.78†<br>(0.62-0.99)       | 0.85†<br>(0.67-1.08) | 0.78†<br>(0.58-1.04) | 0.53†<br>(0.39-0.70) | 0.88†<br>(0.48-1.60)     | 0.68†<br>(0.45-1.02) | 0.86†<br>(0.61-1.19) | 0.75*<br>(0.64-0.86) |
| 0.98†<br>(0.82-1.16) | 0.92†<br>(0.78-1.10) | DPP-4 inhibitors     | 1.13†<br>(0.91-1.40) | 1.63†<br>(1.22-2.18) | 1.12†<br>(0.90-1.38)       | 1.22†<br>(0.98-1.50) | 1.11†<br>(0.84-1.46) | 0.75†<br>(0.57-0.98) | 1.25‡<br>(0.70-2.26)     | 0.97‡<br>(0.66-1.43) | 1.22†<br>(0.92-1.62) | 1.06†<br>(0.96-1.17) |
| 1.06†<br>(0.85-1.32) | 1.00‡<br>(0.81-1.24) | 1.08†<br>(0.90-1.30) | Dulaglutide          | 1.45†<br>(1.04-2.01) | 0.99†<br>(0.76-1.29)       | 1.08†<br>(0.82-1.41) | 0.98‡<br>(0.71-1.35) | 0.66†<br>(0.48-0.91) | 1.11‡<br>(0.60-2.05)     | 0.86‡<br>(0.56-1.31) | 1.08‡<br>(0.76-1.54) | 0.94‡<br>(0.78-1.14) |
| 1.57†<br>(1.19-2.08) | 1.49†<br>(1.14-1.96) | 1.62†<br>(1.26-2.07) | 1.49†<br>(1.13-1.97) | Empagliflozin        | 0.68†<br>(0.49-0.95)       | 0.74†<br>(0.54-1.03) | 0.68†<br>(0.47-0.98) | 0.46†<br>(0.32-0.67) | 0.77‡<br>(0.41-1.46)     | 0.59†<br>(0.37-0.94) | 0.75†<br>(0.50-1.12) | 0.65*<br>(0.50-0.85) |
| 1.09†<br>(0.88-1.34) | 1.03‡<br>(0.83-1.27) | 1.11†<br>(0.94-1.33) | 1.03‡<br>(0.83-1.28) | 0.69†<br>(0.52-0.91) | Extended-release exenatide | 1.09†<br>(0.84-1.42) | 0.99‡<br>(0.72-1.36) | 0.67†<br>(0.49-0.92) | 1.12‡<br>(0.61-2.07)     | 0.87‡<br>(0.57-1.32) | 1.09‡<br>(0.77-1.56) | 0.95‡<br>(0.79-1.15) |
| 1.24†<br>(0.98-1.57) | 1.17†<br>(0.93-1.48) | 1.27†<br>(1.04-1.55) | 1.17†<br>(0.92-1.49) | 0.79†<br>(0.59-1.05) | 1.14†<br>(0.90-1.44)       | Liraglutide          | 0.91†<br>(0.67-1.25) | 0.62†<br>(0.45-0.84) | 1.03‡<br>(0.56-1.90)     | 0.80†<br>(0.52-1.21) | 1.00‡<br>(0.71-1.43) | 0.87†<br>(0.73-1.05) |
| 0.98†<br>(0.74-1.28) | 0.93†<br>(0.71-1.21) | 1.00‡<br>(0.78-1.28) | 0.92†<br>(0.70-1.22) | 0.62†<br>(0.45-0.86) | 0.90†<br>(0.69-1.18)       | 0.79†<br>(0.59-1.05) | Lixisenatide         | 0.68†<br>(0.47-0.97) | 1.13‡<br>(0.60-2.13)     | 0.87‡<br>(0.56-1.38) | 1.10‡<br>(0.74-1.63) | 0.96†<br>(0.74-1.24) |
| 0.99‡<br>(0.74-1.32) | 0.94†<br>(0.71-1.25) | 1.01†<br>(0.78-1.31) | 0.94†<br>(0.70-1.25) | 0.63†<br>(0.45-0.88) | 0.91†<br>(0.69-1.21)       | 0.80†<br>(0.59-1.08) | 1.01‡<br>(0.73-1.41) | Pioglitazone         | 1.68†<br>(0.89-3.16)     | 1.29†<br>(0.82-2.04) | 1.63†<br>(1.10-2.47) | 1.42†<br>(1.10-1.83) |
| 1.88†<br>(1.00-3.52) | 1.78†<br>(0.95-3.33) | 1.93†<br>(1.04-3.57) | 1.78†<br>(0.95-3.34) | 1.19†<br>(0.62-2.29) | 1.73†<br>(0.93-3.24)       | 1.52†<br>(0.80-2.87) | 1.93†<br>(1.01-3.69) | 1.90†<br>(0.99-3.66) | Oral semaglutide         | 0.77‡<br>(0.39-1.54) | 0.97‡<br>(0.51-1.87) | 0.85†<br>(0.47-1.51) |
| 1.01‡<br>(0.64-1.57) | 0.96‡<br>(0.61-1.49) | 1.03‡<br>(0.67-1.59) | 0.95‡<br>(0.61-1.49) | 0.64†<br>(0.40-1.03) | 0.93‡<br>(0.59-1.45)       | 0.81†<br>(0.52-1.29) | 1.03‡<br>(0.64-1.66) | 1.02‡<br>(0.63-1.65) | Subcutaneous semaglutide | 0.54†<br>(0.26-1.12) | 1.26†<br>(0.78-2.04) | 1.10†<br>(0.75-1.60) |
| 1.00‡<br>(0.76-1.33) | 0.95†<br>(0.72-1.25) | 1.03‡<br>(0.83-1.28) | 0.95†<br>(0.72-1.26) | 0.64†<br>(0.46-0.88) | 0.92†<br>(0.70-1.22)       | 0.81†<br>(0.60-1.09) | 1.03‡<br>(0.74-1.42) | 1.01‡<br>(0.73-1.41) | 0.53†<br>(0.28-1.02)     | 1.00‡<br>(0.62-1.61) | Sulphonylureas       | 0.87†<br>(0.65-1.17) |
| 0.96†<br>(0.83-1.12) | 0.91†<br>(0.79-1.06) | 0.99*<br>(0.90-1.08) | 0.91†<br>(0.78-1.07) | 0.61*<br>(0.49-0.77) | 0.89†<br>(0.76-1.03)       | 0.78†<br>(0.65-0.93) | 0.99‡<br>(0.79-1.24) | 0.97†<br>(0.76-1.24) | 0.51†<br>(0.28-0.94)     | 0.96†<br>(0.63-1.45) | 0.96†<br>(0.76-1.21) | Placebo              |

Treatments are reported in alphabetical order. Treatment estimates are ORs and 95% CIs of the column-defining treatment compared with the row-defining treatment for cardiovascular death. Treatment estimates are ORs and 95% CIs of the row-defining treatment compared with the column-defining treatment for hospitalization for heart failure. Odds ratios less than 1 favor the column-defining treatment for cardiovascular death and the row-defining treatment for hospitalization for heart failure. Significant results are italicized and highlighted in light green. DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; OR = odds ratio.

\* High level of confidence in effect estimate.

† Moderate level of confidence in effect estimate.

‡ Low level of confidence in effect estimate.

• hospitalization for heart failure:

18.1.5. Hospitalization for heart failure

|                      |                      |                      |                      |                      |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| DPP-4i               |                      |                      |                      |                      |
| 1.14<br>(0.99, 1.31) | GLP-1 RAs            |                      |                      |                      |
| 0.75<br>(0.57, 0.98) | 0.66<br>(0.50, 0.86) | Pioglitazone         |                      |                      |
| 1.47<br>(1.27, 1.70) | 1.29<br>(1.12, 1.49) | 1.97<br>(1.49, 2.59) | SGLT-2i              |                      |
| 1.22<br>(0.92, 1.62) | 1.07<br>(0.79, 1.47) | 1.63<br>(1.10, 2.41) | 0.83<br>(0.60, 1.14) | SU                   |
| 1.06<br>(0.96, 1.17) | 0.93<br>(0.85, 1.03) | 1.42<br>(1.10, 1.83) | 0.72<br>(0.65, 0.80) | 0.87<br>(0.65, 1.17) |
|                      |                      |                      |                      | Placebo              |

Treatments are reported in alphabetical order. Treatment estimates are ORs and 95% CIs in the column-defining treatment compared to the row-defining treatment. ORs lower than 1 favour the column-defining treatment. Significant results are in bold. DPP-4i = dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. GLP-1 RAs = glucagon-like peptide 1 receptor agonists. SGLT-2i = sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. SU = sulphonylureas.

- The odds of hospitalization for heart failure were increased with pioglitazone compared with placebo (OR, 1.42 [CI, 1.10 to 1.83]) or other treatments (Figure 3).

- The confidence in effect estimates for hospitalization for heart failure was moderate.

## Stroke / Myocardial infarction

- Compared with placebo, GLP-1 RAs reduced the incidence of stroke (OR, 0.84 [CI, 0.75 to 0.93]).

### 18.1.4. Stroke

|                      |                                     |                      |                      |                      |         |
|----------------------|-------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------|
| DPP-4i               |                                     |                      |                      |                      |         |
| 1.18<br>(0.99, 1.39) | GLP-1 RAs                           |                      |                      |                      |         |
| 1.21<br>(0.90, 1.61) | 1.03<br>(0.77, 1.37)                | Pioglitazone         |                      |                      |         |
| 0.98<br>(0.82, 1.17) | <b>0.83</b><br>(0.71, <b>0.98</b> ) | 0.81<br>(0.60, 1.09) | SGLT-2i              |                      |         |
| 0.87<br>(0.68, 1.12) | <b>0.74</b><br>(0.55, <b>0.99</b> ) | 0.72<br>(0.51, 1.02) | 0.89<br>(0.66, 1.20) | SU                   |         |
| 0.99<br>(0.87, 1.12) | <b>0.84</b><br>(0.75, <b>0.93</b> ) | 0.82<br>(0.63, 1.07) | 1.01<br>(0.89, 1.14) | 1.14<br>(0.86, 1.50) | Placebo |

Treatments are reported in alphabetical order. Treatment estimates are ORs and 95% CIs in the column-defining treatment compared to the row-defining treatment. ORs lower than 1 favour the column-defining treatment. Significant results are in bold. DPP-4i =dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. GLP-1 RAs=glucagon-like peptide 1 receptor agonists. SGLT-2i,=sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. SU=sulphonylureas.

- In terms of individual agents, the odds of stroke were lower with subcutaneous semaglutide (OR, 0.61 [CI, 0.37 to 0.99]) and dulaglutide (OR, 0.76 [CI, 0.62 to 0.94]). The confidence in these effect estimates was high to moderate.

### 18.2.3. Stroke

|                      |                                     |                                     |                                     |                                     |                      |                      |                                     |                      |                      |                              |                      |         |  |  |  |  |  |  |  |  |
|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------|----------------------|---------|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Canagliflozin        |                                     |                                     |                                     |                                     |                      |                      |                                     |                      |                      |                              |                      |         |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 0.91<br>(0.70, 1.19) | Dapagliflozin                       |                                     |                                     |                                     |                      |                      |                                     |                      |                      |                              |                      |         |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 0.94<br>(0.74, 1.19) | 1.03<br>(0.82, 1.29)                | DPP-4i                              |                                     |                                     |                      |                      |                                     |                      |                      |                              |                      |         |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1.21<br>(0.91, 1.62) | <b>1.33</b><br>(1.01, <b>1.76</b> ) | <b>1.29</b><br>(1.01, <b>1.66</b> ) | Dulaglutide                         |                                     |                      |                      |                                     |                      |                      |                              |                      |         |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 0.78<br>(0.55, 1.10) | 0.86<br>(0.61, 1.20)                | 0.83<br>(0.61, 1.14)                | <b>0.64</b><br>(0.45, <b>0.92</b> ) | Empagliflozin                       |                      |                      |                                     |                      |                      |                              |                      |         |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1.08<br>(0.82, 1.43) | 1.18<br>(0.90, 1.55)                | 1.15<br>(0.91, 1.46)                | 0.89<br>(0.67, 1.19)                | 1.38<br>(0.98, 1.96)                | Exenatide ER         |                      |                                     |                      |                      |                              |                      |         |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1.07<br>(0.80, 1.43) | 1.18<br>(0.89, 1.55)                | 1.14<br>(0.89, 1.46)                | 0.88<br>(0.66, 1.19)                | 1.37<br>(0.97, 1.95)                | 0.99<br>(0.75, 1.32) | Liraglutide          |                                     |                      |                      |                              |                      |         |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 0.83<br>(0.58, 1.24) | 0.91<br>(0.61, 1.35)                | 0.88<br>(0.61, 1.28)                | 0.68<br>(0.45, 1.03)                | 1.06<br>(0.68, 1.67)                | 0.77<br>(0.51, 1.15) | 0.77<br>(0.51, 1.16) | Lixisenatide                        |                      |                      |                              |                      |         |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1.13<br>(0.81, 1.58) | 1.24<br>(0.90, 1.72)                | 1.21<br>(0.90, 1.61)                | 0.93<br>(0.66, 1.31)                | 1.45<br>(0.98, 2.15)                | 1.05<br>(0.75, 1.47) | 1.06<br>(0.75, 1.49) | 1.37<br>(0.88, 2.13)                | Pioglitazone         |                      |                              |                      |         |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1.19<br>(0.58, 2.48) | 1.31<br>(0.63, 2.71)                | 1.27<br>(0.62, 2.60)                | 0.98<br>(0.47, 2.05)                | 1.53<br>(0.72, 3.27)                | 1.11<br>(0.53, 2.30) | 1.11<br>(0.54, 2.32) | 1.44<br>(0.66, 3.16)                | 1.05<br>(0.50, 2.23) | Semaglutide PO       |                              |                      |         |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1.53<br>(0.90, 2.57) | 1.67<br>(1.00, 2.81)                | 1.62<br>(0.98, 2.68)                | 1.26<br>(0.74, 2.13)                | <b>1.96</b><br>(1.12, <b>3.43</b> ) | 1.41<br>(0.84, 2.38) | 1.42<br>(0.84, 2.41) | <b>1.84</b><br>(1.01, <b>3.35</b> ) | 1.35<br>(0.77, 2.34) | 1.28<br>(0.54, 3.00) | Semaglutide SC               |                      |         |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 0.82<br>(0.58, 1.15) | 0.90<br>(0.64, 1.25)                | 0.87<br>(0.68, 1.12)                | <b>0.67</b><br>(0.47, <b>0.95</b> ) | 1.05<br>(0.70, 1.56)                | 0.76<br>(0.54, 1.06) | 0.76<br>(0.54, 1.08) | 0.99<br>(0.63, 1.54)                | 0.72<br>(0.51, 1.02) | 0.68<br>(0.32, 1.45) | 0.53<br>(0.31, <b>0.93</b> ) | SU                   |         |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 0.93<br>(0.76, 1.13) | 1.02<br>(0.85, 1.22)                | 0.99<br>(0.87, 1.12)                | 0.76<br>(0.62, <b>0.94</b> )        | 1.19<br>(0.89, 1.58)                | 0.86<br>(0.70, 1.05) | 0.87<br>(0.70, 1.07) | 1.12<br>(0.79, 1.59)                | 0.82<br>(0.63, 1.07) | 0.78<br>(0.38, 1.57) | 0.78<br>(0.37, <b>0.99</b> ) | 1.14<br>(0.86, 1.50) | Placebo |  |  |  |  |  |  |  |  |

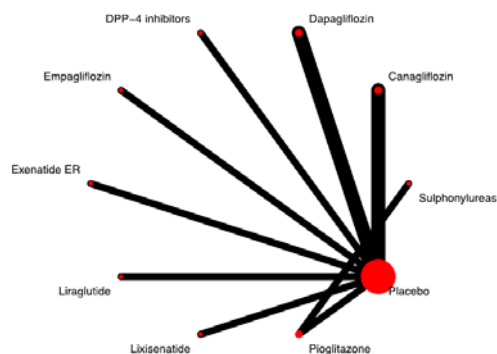
Treatments are reported in alphabetical order. Treatment estimates are ORs and 95% CIs in the column-defining treatment compared to the row-defining treatment. ORs lower than 1 favour the column-defining treatment. Significant results are in bold. DPP-4i =dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. ER=extended release. PO=per os. SC=subcutaneous. SU=sulphonylureas.

- No differences were evident among any treatments for myocardial infarction.

## Diabetic retinopathy, amputation, end-stage renal disease

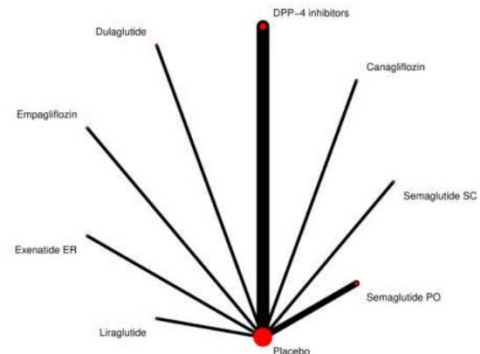
### Netzwerkgeometrie

#### 6.2.7. Amputation



### Results

#### 6.2.6. Diabetic retinopathy





- The odds of diabetic retinopathy (12 studies; 95 664 patients) were similar to placebo for all treatments, except for subcutaneous semaglutide (OR, 1.75 [CI, 1.10 to 2.78]).
- The odds of amputation (11 studies; 93 922 patients) versus placebo were increased with canagliflozin (OR, 1.61 [CI, 1.27 to 2.05]) and reduced with liraglutide (OR, 0.65 [CI, 0.45 to 0.96]).
- The network for end-stage renal disease included 11 studies with 98 379 patients. Compared with placebo, SGLT-2 inhibitors reduced the odds of end-stage renal disease (OR, 0.63 [CI, 0.50 to 0.79]). This effect was consistent for dapagliflozin (OR, 0.32 [CI, 0.13 to 0.79]), empagliflozin (OR, 0.46 [CI, 0.22 to 0.98]), and canagliflozin (OR, 0.69 [CI, 0.54 to 0.88]).
- The confidence in effect estimates for diabetic retinopathy, amputation, and end-stage renal disease was low.

## b) Patients at Low Cardiovascular Risk

### Results

- **all-cause mortality:** When treatments were analyzed as drug classes, GLP-1 RAs were associated with reduced odds of all-cause mortality (292 studies; 136 942 patients) versus placebo (OR, 0.64 [CI, 0.45 to 0.91]).

#### 20.1.1. All-cause mortality

|                      |                      |                       |                      |                             |                      |                      |                      |                      |                      |                      |         |  |  |
|----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------|--|--|
| aGIs                 |                      |                       |                      |                             |                      |                      |                      |                      |                      |                      |         |  |  |
| 1.26<br>(0.38, 4.14) | Basal insulin        |                       |                      |                             |                      |                      |                      |                      |                      |                      |         |  |  |
| 0.59<br>(0.10, 3.50) | 0.46<br>(0.12, 1.84) | Basal-bolus insulin   |                      |                             |                      |                      |                      |                      |                      |                      |         |  |  |
| 1.16<br>(0.40, 3.36) | 0.92<br>(0.49, 1.72) | 1.98<br>(0.45, 8.66)  | DPP-4i               |                             |                      |                      |                      |                      |                      |                      |         |  |  |
| 1.42<br>(0.48, 4.24) | 1.13<br>(0.65, 1.98) | 2.44<br>(0.57, 10.34) | 1.23<br>(0.82, 1.83) | GLP-1 RAs                   |                      |                      |                      |                      |                      |                      |         |  |  |
| 0.72<br>(0.16, 3.32) | 0.57<br>(0.15, 2.22) | 1.23<br>(0.18, 8.28)  | 0.62<br>(0.18, 2.16) | 0.51<br>(0.14, 1.80)        | Meglitinides         |                      |                      |                      |                      |                      |         |  |  |
| 1.13<br>(0.35, 3.63) | 0.90<br>(0.39, 2.05) | 1.93<br>(0.40, 9.32)  | 0.98<br>(0.51, 1.87) | 0.79<br>(0.39, 1.59)        | 1.57<br>(0.40, 6.10) | Pioglitazone         |                      |                      |                      |                      |         |  |  |
| 0.81<br>(0.21, 3.17) | 0.64<br>(0.29, 1.44) | 1.38<br>(0.32, 5.94)  | 0.70<br>(0.28, 1.75) | 0.57<br>(0.24, 1.34)        | 1.12<br>(0.25, 5.09) | 0.71<br>(0.24, 2.09) | Prandial insulin     |                      |                      |                      |         |  |  |
| 0.88<br>(0.24, 3.32) | 0.70<br>(0.36, 1.37) | 1.51<br>(0.45, 5.05)  | 0.76<br>(0.33, 1.78) | 0.62<br>(0.28, 1.38)        | 1.23<br>(0.28, 5.35) | 0.78<br>(0.29, 2.15) | 1.10<br>(0.48, 2.49) | Premixed insulin     |                      |                      |         |  |  |
| 0.96<br>(0.31, 2.94) | 0.76<br>(0.38, 1.55) | 1.64<br>(0.36, 7.46)  | 0.83<br>(0.52, 1.34) | 0.67<br>(0.40, 1.13)        | 1.33<br>(0.37, 4.81) | 0.85<br>(0.41, 1.79) | 1.19<br>(0.45, 3.16) | 1.09<br>(0.44, 2.71) | SGLT-2i              |                      |         |  |  |
| 1.03<br>(0.34, 3.08) | 0.82<br>(0.41, 1.61) | 1.76<br>(0.39, 7.88)  | 0.89<br>(0.60, 1.31) | 0.72<br>(0.45, 1.17)        | 1.43<br>(0.42, 4.89) | 0.91<br>(0.47, 1.78) | 1.27<br>(0.49, 3.32) | 1.16<br>(0.48, 2.83) | 1.07<br>(0.65, 1.76) | SU                   |         |  |  |
| 0.92<br>(0.32, 2.60) | 0.73<br>(0.40, 1.32) | 1.57<br>(0.36, 6.78)  | 0.79<br>(0.58, 1.08) | <b>0.64</b><br>(0.45, 0.91) | 1.27<br>(0.37, 4.36) | 0.81<br>(0.43, 1.54) | 1.14<br>(0.46, 2.79) | 1.04<br>(0.45, 2.38) | 0.95<br>(0.62, 1.48) | 0.89<br>(0.59, 1.36) | Placebo |  |  |

Treatments are reported in alphabetical order. Treatment estimates are ORs and 95% CIs in the column-defining treatment compared to the row-defining treatment. ORs lower than 1 favour the column-defining treatment. Significant results are in bold. aGIs=alpha-glucosidase inhibitors. DPP-4i=dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. GLP-1 RAs=glucagon-like peptide 1 receptor agonists. SGLT-2i=sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. SU=sulphonylureas.

- incidence of **myocardial infarction** (131 studies; 91 152 patients) was lower with GLP-1 RAs and SGLT-2 inhibitors than placebo,

### 20.1.3. Myocardial infarction

| aGIs                  |                       |                       |                       |                             |                      |                      |                      |                       |                             |                      |         |  |  |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------------|----------------------|---------|--|--|
| 0.33<br>(0.03, 3.61)  | Basal insulin         |                       |                       |                             |                      |                      |                      |                       |                             |                      |         |  |  |
| 0.23<br>(0.01, 3.87)  | 0.69<br>(0.14, 3.25)  | Basal-bolus insulin   |                       |                             |                      |                      |                      |                       |                             |                      |         |  |  |
| 0.43<br>(0.05, 3.94)  | 1.28<br>(0.50, 3.30)  | 1.87<br>(0.31, 11.25) | DPP-4i                |                             |                      |                      |                      |                       |                             |                      |         |  |  |
| 0.61<br>(0.06, 5.73)  | 1.82<br>(0.79, 4.23)  | 2.66<br>(0.47, 15.18) | 1.42<br>(0.85, 2.37)  | GLP-1 RAs                   |                      |                      |                      |                       |                             |                      |         |  |  |
| 1.14<br>(0.06, 21.58) | 3.43<br>(0.33, 36.10) | 5.00<br>(0.30, 82.65) | 2.67<br>(0.30, 23.65) | 1.88<br>(0.21, 17.20)       | Meglitinides         |                      |                      |                       |                             |                      |         |  |  |
| 0.38<br>(0.03, 4.72)  | 1.15<br>(0.26, 5.18)  | 1.68<br>(0.20, 14.32) | 0.90<br>(0.27, 3.04)  | 0.63<br>(0.18, 2.26)        | 0.34<br>(0.03, 4.02) | Pioglitazone         |                      |                       |                             |                      |         |  |  |
| 0.31<br>(0.03, 3.84)  | 0.95<br>(0.34, 2.67)  | 1.38<br>(0.24, 8.03)  | 0.74<br>(0.22, 2.49)  | 0.52<br>(0.17, 1.60)        | 0.28<br>(0.02, 3.28) | 0.82<br>(0.15, 4.43) | Prandial insulin     |                       |                             |                      |         |  |  |
| 0.23<br>(0.02, 3.10)  | 0.71<br>(0.25, 1.98)  | 1.03<br>(0.32, 3.29)  | 0.55<br>(0.14, 2.16)  | 0.39<br>(0.11, 1.42)        | 0.21<br>(0.02, 2.65) | 0.61<br>(0.10, 3.70) | 0.75<br>(0.20, 2.81) | Premixed insulin      |                             |                      |         |  |  |
| 0.72<br>(0.08, 6.80)  | 2.18<br>(0.82, 5.83)  | 3.18<br>(0.52, 19.54) | 1.70<br>(1.04, 2.78)  | 1.20<br>(0.68, 2.10)        | 0.64<br>(0.07, 5.74) | 1.89<br>(0.53, 6.73) | 2.31<br>(0.66, 8.02) | 3.09<br>(0.77, 12.46) | SGLT-2i                     |                      |         |  |  |
| 0.31<br>(0.03, 2.84)  | 0.94<br>(0.35, 2.50)  | 1.36<br>(0.22, 8.37)  | 0.73<br>(0.48, 1.10)  | <b>0.51</b><br>(0.29, 0.90) | 0.27<br>(0.03, 2.33) | 0.81<br>(0.23, 2.85) | 0.99<br>(0.29, 3.44) | 1.33<br>(0.33, 5.34)  | <b>0.43</b><br>(0.26, 0.71) | SU                   |         |  |  |
| 0.39<br>(0.04, 3.57)  | 1.17<br>(0.47, 2.93)  | 1.71<br>(0.29, 10.14) | 0.92<br>(0.63, 1.34)  | <b>0.64</b><br>(0.42, 0.99) | 0.34<br>(0.04, 3.06) | 1.02<br>(0.30, 3.42) | 1.24<br>(0.38, 4.09) | 1.66<br>(0.43, 6.39)  | <b>0.54</b><br>(0.35, 0.84) | 1.25<br>(0.79, 2.00) | Placebo |  |  |

Treatments are reported in alphabetical order. Treatment estimates are ORs and 95% CIs in the column-defining treatment compared to the row-defining treatment. ORs lower than 1 favour the column-defining treatment. Significant results are in bold. aGIs=alpha-glucosidase inhibitors. DPP-4i=dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. GLP-1 RAs=glucagon-like peptide 1 receptor agonists. SGLT-2i=sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. SU=sulphonylureas.

- odds of diabetic retinopathy (38 studies; 25 151 patients) were increased with sulphonylureas (OR versus placebo, 2.48 [CI, 1.02 to 6.07]).

### 20.1.6. Diabetic retinopathy

| aGIs                    |                       |                       |                      |                        |                      |                      |                      |                             |         |  |  |  |  |
|-------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|---------|--|--|--|--|
| 15.20<br>(0.48, 485.76) | Basal insulin         |                       |                      |                        |                      |                      |                      |                             |         |  |  |  |  |
| 11.01<br>(0.41, 298.56) | 0.72<br>(0.24, 2.19)  | DPP-4i                |                      |                        |                      |                      |                      |                             |         |  |  |  |  |
| 16.71<br>(0.61, 459.01) | 1.10<br>(0.39, 3.14)  | 1.52<br>(1.00, 2.29)  | GLP-1 RAs            |                        |                      |                      |                      |                             |         |  |  |  |  |
| 2.97<br>(0.12, 73.13)   | 0.20<br>(0.00, 12.26) | 0.27<br>(0.00, 14.77) | 0.18<br>(0.00, 9.83) | Meglitinides           |                      |                      |                      |                             |         |  |  |  |  |
| 6.10<br>(0.17, 212.35)  | 0.40<br>(0.08, 2.06)  | 0.55<br>(0.14, 2.17)  | 0.36<br>(0.10, 1.38) | 2.05<br>(0.03, 138.19) | Pioglitazone         |                      |                      |                             |         |  |  |  |  |
| 11.72<br>(0.39, 356.27) | 0.77<br>(0.20, 2.93)  | 1.06<br>(0.42, 2.68)  | 0.70<br>(0.31, 1.60) | 3.94<br>(0.07, 237.02) | 1.92<br>(0.40, 9.21) | Prandial insulin     |                      |                             |         |  |  |  |  |
| 10.55<br>(0.36, 306.86) | 0.69<br>(0.19, 2.48)  | 0.96<br>(0.42, 2.20)  | 0.63<br>(0.30, 1.33) | 3.55<br>(0.06, 205.66) | 1.73<br>(0.39, 7.77) | 0.90<br>(0.30, 2.74) | SGLT-2i              |                             |         |  |  |  |  |
| 5.99<br>(0.24, 147.32)  | 0.39<br>(0.11, 1.48)  | 0.54<br>(0.25, 1.21)  | 0.36<br>(0.15, 0.84) | 2.02<br>(0.04, 101.72) | 0.98<br>(0.21, 4.56) | 0.51<br>(0.16, 1.67) | 0.57<br>(0.20, 1.63) | SU                          |         |  |  |  |  |
| 14.88<br>(0.54, 413.39) | 0.98<br>(0.34, 2.83)  | 1.35<br>(0.77, 2.37)  | 0.89<br>(0.56, 1.41) | 5.01<br>(0.09, 279.26) | 2.44<br>(0.70, 8.50) | 1.27<br>(0.49, 3.27) | 1.41<br>(0.61, 3.26) | <b>2.48</b><br>(1.02, 6.07) | Placebo |  |  |  |  |

Treatments are reported in alphabetical order. Treatment estimates are ORs and 95% CIs in the column-defining treatment compared to the row-defining treatment. ORs lower than 1 favour the column-defining treatment. Significant results are in bold. aGIs=alpha-glucosidase inhibitors. DPP-4i=dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. GLP-1 RAs=glucagon-like peptide 1 receptor agonists. SGLT-2i=sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. SU=sulphonylureas.

- All drug classes were similar to placebo in terms of cardiovascular death (263 studies; 118 419 patients), stroke (106 studies; 76 660 patients), hospitalization for heart failure (27 studies; 12 570 patients), and amputation (16 studies; 8921 patients).
- When GLP-1 RAs and SGLT-2 inhibitors were analyzed as individual agents, all treatments were similar to placebo in terms of all-cause mortality and cardiovascular outcomes.
- The confidence in most effect estimates in this subnetwork was very low because of imprecision and within-study bias

### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the use of metformin as first-line treatment of drug-naive patients at low cardiovascular risk seems justified. Given the lack of pertinent evidence, we could not reach a conclusion about the optimal initial treatment of drug-naive patients at increased cardiovascular risk. In patients at low cardiovascular risk receiving metformin-based background therapy, choice among available agents should be based on their effect on other efficacy and safety outcomes because of lack of difference in vascular outcomes. For patients at increased cardiovascular risk receiving metformin-based background therapy, the optimal choice between specific GLP-1 RAs and SGLT-2 inhibitors should be based on the cardiovascular profile of individual agents and guided by patients' personal preferences and therapeutic priorities.

### *Kommentare zum Review*

- Vergleich von GLP-1 RA and SGLT-2 Inhibitoren siehe auch NMA von Palmer et al. 2021 [93], welche zu ähnlichen Ergebnissen mit Ausnahme des EP Mortality kommt:
  - “Both classes of drugs lowered all cause mortality, cardiovascular mortality, non-fatal myocardial infarction, and kidney failure (high certainty evidence). “
  - “SGLT-2 inhibitors reduced all-cause mortality (0.88 (0.79 to 0.97); 2, 7, 12, 16, and 23 fewer per 1000 in five years for very low, low, moderate, high, and very high risk patients respectively, moderate to high certainty)) and admission to hospital for heart failure more than GLP-1 receptor agonists, and GLP-1 receptor agonists reduced non-fatal stroke more than SGLT-2 inhibitors (which appeared to have no effect).”
- Vergleich zwischen bzw. von GLP-1 RAs und SGLT-2 inhibitors siehe auch NMA von Hussein H et al. 2020 [63] mit vergleichbaren HbA1c- Ergebnissen:
  - „Compared with placebo, all treatments improved HbA1c. Long-acting GLP-1RAs reduced HbA1c compared with short-acting GLP-1RAs and SGLT-2is, with semaglutide showing greater reduction compared with placebo [24weeks: -1.49% (95% credible interval: -1.76,-1.22); 52 weeks: -1.38% (-2.05, -0.71)] and all other treatments“

---

### **Kanters S et al., 2019 [66].**

Comparative efficacy of once-weekly semaglutide versus SGLT-2 inhibitors in patients inadequately controlled with one to two oral antidiabetic drugs: a systematic literature review and network meta-analysis

#### **Fragestellung**

To conduct an SLR and NMA to determine the efficacy of once-weekly semaglutide relative to SGLT-2is licensed in both Europe and North America among patients (aged  $\geq 18$  years) with T2D with inadequate glycaemic control using 1–2 OADs.

#### **Methodik**

##### Population:

- adults aged 18 years or older with T2D inadequately controlled with 1–2 prior OADs;

##### Intervention:

- semaglutide 1.0 or 0.5 mg doses of once-weekly, or any approved doses of SGLT-2is that are licensed in Europe and North America

##### Komparator:

- SGLT-2is: Empagliflozin 10 mg and 25 mg once daily, Canagliflozin 100 mg and 300 mg once daily, Dapagliflozin 5 mg and 10 mg once daily
- Other treatments that are connected with once-weekly once-weekly semaglutide and/or a SGLT-2i

##### Endpunkte:

- change from baseline HbA1c, weight, body mass index (BMI), and systolic blood pressure (SBP), postprandial blood glucose (PPG), fasting plasma glucose (FPG), proportion of patients achieving  $<7\%$  or  $\leq 6.5\%$  HbA1c, proportion of patients achieving  $\geq 5$  or  $10\%$  wt loss,

- safety outcomes and triple composite outcome (based on reaching <7.0% HbA1c, having no hypoglycaemic events and no weight gain)

#### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE and CENTRAL through Ovid from January 1994 to 5 April 2016, with updates on 3 October 2016 and 16 August 2017

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

#### NMA-Methodik/Überprüfung der zentralen Annahmen

- feasibility assessment was conducted to assess:
  - (1) whether the RCT evidence for the interventions of interest formed a connected evidence network for each outcome of interest and time point;
  - (2) the homogeneity of outcomes reported and data time points and
  - (3) the distribution of study characteristics, subject characteristics and disease definitions that may impact treatment effects across direct comparisons of the evidence network for outcomes and time points of interest
- Analyses were performed within a Bayesian framework,

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 21 trials

#### Charakteristika der Population:

- A majority of the trials were multicentre, phase III, double-blind trials. The only open-label trials were SUSTAIN 3 and SUSTAIN 7.
- Duration of follow-up was reported in all 21 trials, ranging from 24 to 104 weeks; mean age ranged from 53.5 to 61.0 years; mean weight at baseline ranged from 76.9 to 96.0 kg; mean SBP ranged from 126 to 135 mm Hg and mean baseline HbA1c ranged from 7.2% to 9.3%.

#### Qualität der Studien:

- The trials were considered to have low-risk of bias based on Cochrane RoB Assessment tool.
- The only source of high-risk bias came from the lack of blinding and selective reporting in few included trials.

#### Studienergebnisse:

**Direkte Evidenz:** keine Angaben

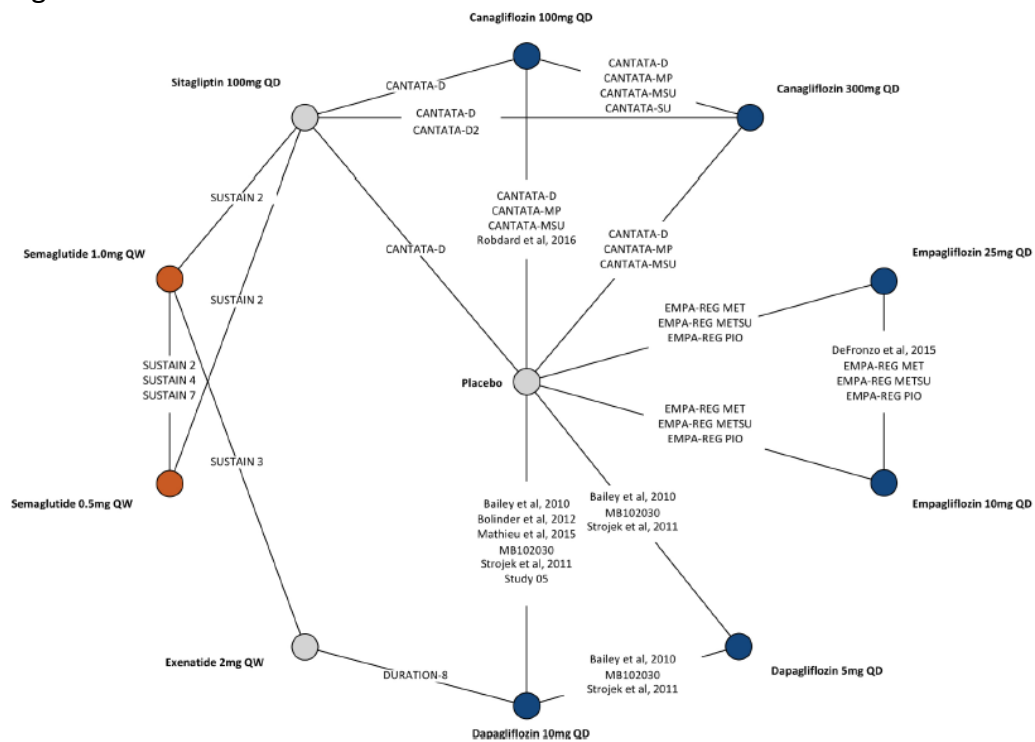
### **NMA**

- NMA was not possible for the following outcomes: proportion of patients achieving  $\leq 6.5\%$  HbA1c, proportion of patients achieving  $\geq 5$  or 10% wt loss, BMI, PPG (mmol/L), safety outcomes and triple composite outcome. This was either because the network was disconnected between once-weekly semaglutide and SGLT-2is or the data were not available at  $26 \pm 4$  weeks.
- The following sensitivity analyses were conducted: (i) removal of 3 trials with more than 40% Asian patients (this is due to Asian ethnicity being a well-recognised effect

modifier in diabetic therapeutics due to a greater level of  $\beta$ -cell dysfunction in East Asians); and (ii) removal of one trial with high cardiovascular risk.

- In our feasibility assessment, we observed differences between different direct comparisons in the distribution of the following characteristics: sex, disease duration, weight at baseline, HbA1c at baseline, number of OADs failed at baseline. We conducted metaregression analyses using these variables.
- No evidence of inconsistency was observed in any of the outcomes.

### Netzwerkgeometrie



**Figure 2** Overall network of evidence of semaglutide, SGLT-2is and other treatments for type II diabetes that is uncontrolled using 1-2 oral antidiabetics.

## Relative efficacy with 95% credible intervals comparing HbA<sub>1c</sub> (%) in once-weekly semaglutide versus SGLT-2is

|                                 | Mean difference for HbA <sub>1c</sub> (%) random-effect NMA |                                |                                | OR of patients achieving HbA <sub>1c</sub> <7.0% from fixed-effect NMA |                                |                                |
|---------------------------------|---|--------------------------------|--------------------------------|--|--------------------------------|--------------------------------|
|                                 | Placebo   | Once-weekly semaglutide 0.5 mg | Once-weekly semaglutide 1.0 mg | Placebo  | Once-weekly semaglutide 0.5 mg | Once-weekly semaglutide 1.0 mg |
| Placebo                         | -   | <b>-1.12 (-1.35 to -0.89)</b>  | <b>-1.38 (-1.59 to -1.16)</b>  | -  | <b>9.45 (6.57 to 13.52)</b>    | <b>12.80 (9.05 to 18.11)</b>   |
| Once-weekly semaglutide 0.5 mg  | <b>1.12 (0.89 to 1.35)</b>                                  | -                              | <b>-0.26 (-0.38 to -0.13)</b>  | <b>0.11 (0.07 to 0.15)</b>   | -                              | <b>1.35 (1.09 to 1.68)</b>     |
| Once-weekly semaglutide 1.0 mg  | <b>1.38 (1.16 to 1.59)</b>                                  | <b>0.26 (0.13 to 0.38)</b>     | -                              | <b>0.08 (0.06 to 0.11)</b>   | <b>0.74 (0.60 to 0.92)</b>     | -                              |
| Canagliflozin 100 mg once daily | <b>0.67 (0.55 to 0.80)</b>                                  | <b>-0.45 (-0.68 to -0.21)</b>  | <b>-0.71 (-0.92 to -0.48)</b>  | <b>0.43 (0.34 to 0.55)</b>   | <b>4.07 (2.86 to 5.83)</b>     | <b>5.52 (3.91 to 7.81)</b>     |
| Canagliflozin 300 mg once daily | <b>0.82 (0.69 to 0.95)</b>                                  | <b>-0.30 (-0.52 to -0.07)</b>  | <b>-0.56 (-0.76 to -0.33)</b>  | <b>0.25 (0.20 to 0.32)</b>   | <b>2.38 (1.66 to 3.41)</b>     | <b>3.22 (2.27 to 4.56)</b>     |
| Dapagliflozin 5 mg once daily   | <b>0.43 (0.29 to 0.57)</b>                                  | <b>-0.70 (-0.96 to -0.43)</b>  | <b>-0.95 (-1.20 to -0.69)</b>  | <b>0.40 (0.27 to 0.57)</b>   | <b>3.74 (2.33 to 6.08)</b>     | <b>5.08 (3.21 to 8.09)</b>     |
| Dapagliflozin 10 mg once daily  | <b>0.58 (0.48 to 0.68)</b>                                  | <b>-0.55 (-0.78 to -0.29)</b>  | <b>-0.80 (-1.02 to -0.57)</b>  | <b>0.29 (0.22 to 0.37)</b>   | <b>2.70 (1.83 to 4.02)</b>     | <b>3.66 (2.53 to 5.30)</b>     |
| Empagliflozin 10 mg once daily  | <b>0.59 (0.45 to 0.71)</b>                                  | <b>-0.53 (-0.80 to -0.27)</b>  | <b>-0.79 (-1.04 to -0.53)</b>  | <b>0.27 (0.19 to 0.37)</b>   | <b>2.53 (1.57 to 4.09)</b>     | <b>3.43 (2.13 to 5.49)</b>     |
| Empagliflozin 25 mg once daily  | <b>0.61 (0.48 to 0.74)</b>                                  | <b>-0.51 (-0.78 to -0.25)</b>  | <b>-0.77 (-1.02 to -0.51)</b>  | <b>0.22 (0.16 to 0.30)</b>   | <b>2.06 (1.27 to 3.39)</b>     | <b>2.80 (1.74 to 4.52)</b>     |

Each cell represents the comparison (mean difference and 95% CrI) of the column treatment versus the row treatment. All bolded values are statistically meaningful at the 0.05 significance level. NMA, network meta-analysis; SGLT-2is, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors.

- once-weekly semaglutide was more efficacious at reducing HbA<sub>1c</sub> relative to SGLT-2is, at both doses.
- once-weekly semaglutide was statistically significantly better than all SGLT-2is in achieving target HbA<sub>1c</sub> levels of <7%

### Anmerkung/Fazit der Autoren

#### Limitation

While the population of interest was patients with inadequate glycaemic control using 1–2 OADs, a large number of studies only included patients on OAD monotherapy while others only included patients on dual therapy, which may have affected the homogeneity of the population. The pooling of such populations was required to ensure network connectivity, and models adjusting for these differences through metaregression suggest minimal impact from these differences.

#### Conclusion

Using an SLR and NMA, this study provided evidence in support of improved efficacy using once-weekly semaglutide relative to SGLT-2is licensed in Europe and North America for the treatment of patients with inadequate glycaemic control using 1–2 OADs.

Results of the NMA demonstrated that across most efficacy outcomes (HbA<sub>1c</sub>, target HbA<sub>1c</sub><7%, weight loss and FPG), once-weekly semaglutide had the highest estimated efficacy. There was very strong evidence that once-weekly semaglutide led to larger decreases in both HbA<sub>1c</sub> and weight. Specifically, the magnitude of the differences was large and clinically meaningful.

#### Kommentare zum Review

- Nur Ergebnisse zu HbA<sub>1c</sub> dargestellt.

---

### Zheng SL et al., 2018 [115].

Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis

#### Fragestellung

The purpose of this network meta-analysis was to compare the efficacy of SGLT-2 inhibitors, DPP-4 inhibitors, and GLP-1 agonists in reducing mortality and cardiovascular outcomes in participants with type 2 diabetes and their relative safety profiles

## Methodik

### Population:

- Patients with T2DM

### Intervention/Komparator:

- SGLT-2 inhibitors, GLP-1 agonists, and DPP-4 inhibitors at market-approved doses with each other or with a control group (defined as placebo or no treatment)

### Endpunkte:

- primary outcome: all-cause mortality.
- Secondary outcomes: cardiovascular mortality, heart failure events, myocardial infarction (MI) (all and nonfatal), unstable angina, and stroke (all and nonfatal).
- Safety end points: adverse events (any, serious, and leading to study withdrawal), and hypoglycemia (minor and major)
- Cardiovascular outcome trials:
  - composite cardiovascular outcome (cardiovascular mortality, nonfatal MI, nonfatal stroke)
  - Additional drug class-specific safety (UTI, GI, acute pancreatitis, retinopathy)

### Recherche/Suchzeitraum:

- Up to October 11, 2017 MEDLINE, EMBASE, and CENTRAL

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration risk of bias tool

### NMA-Methodik/ Überprüfung der zentralen Annahmen

- Fixed- or random-effects models were selected for each outcome based on the deviance information criterion (DIC), using the model with the smallest value. Analyses were performed using Markov-chain Monte Carlo methods.
- The probability that each treatment class ranked in a given position from best to worst was estimated and presented in ranking plots.
- Transitivity assumes similarity between sets of trials with respect to important effect modifiers. This was assessed by constructing summary tables organized by pair-wise comparisons to qualitatively assess baseline clinical similarity of trial populations.
- Between study heterogeneity was assessed using the  $I^2$  statistic.
- Inconsistency was evaluated by node-splitting analysis, and quantitative assessment of inconsistency was achieved by comparing the difference in direct and indirect estimates.

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 236 RCTs with 176 310 participants



## Charakteristika der Studien/Population:

Table. Study Participant Characteristics<sup>a</sup>

| Drug Type                           | No. of Trials | Total No. Randomized | Mean (SD)   |            |            |                       |
|-------------------------------------|---------------|----------------------|-------------|------------|------------|-----------------------|
|                                     |               |                      | Men, %      | Age, y     | BMI        | HbA <sub>1c</sub> , % |
| DPP-4 inhibitor vs control          | 83            | 67 958               | 54.7 (9.4)  | 57.9 (5.3) | 29.3 (2.9) | 8.16 (0.61)           |
| GLP-1 agonist vs control            | 65            | 55 740               | 55.1 (11.4) | 57.1 (3.8) | 31.5 (3.5) | 8.11 (0.36)           |
| SGLT-2 inhibitor vs control         | 65            | 40 009               | 57.9 (10.4) | 58.0 (3.7) | 29.3 (5.0) | 8.05 (0.32)           |
| DPP-4 inhibitor vs GLP-1 agonist    | 14            | 8024                 | 50.9 (7.5)  | 52.9 (4.4) | 32.6 (2.3) | 8.2 (0.20)            |
| DPP-4 inhibitor vs SGLT-2 inhibitor | 8             | 4121                 | 56.0 (5.5)  | 55.5 (2.1) | 30.9 (1.2) | 8.0 (0.39)            |
| GLP-1 agonist vs SGLT-2 inhibitor   | 1             | 458                  |             |            |            |                       |

Abbreviations: BMI, body mass index, calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared; DPP-4, dipeptidyl peptidase 4; GLP-1, glucagon-like peptide 1; HbA<sub>1c</sub>, hemoglobin A<sub>1c</sub>; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2.

<sup>a</sup> The Table represents data from studies stratified by the intervention and comparator. Control refers to placebo or no treatment. There was 1 study assessing GLP-1 agonist compared with a SGLT-2 inhibitor.

- The baseline characteristics of studies were deemed sufficiently similar based on sex, age, body mass index (BMI), and hemoglobin A1c (HbA1c) levels to permit network comparison.
- baseline cardiovascular disease and background medical therapy for participants in cardiovascular outcome trials were deemed similar, although 2 studies enrolled participants after being diagnosed with acute coronary syndrome.

### Qualität der Studien:

- 104 (44.1%) were low risk of bias across all domains. Three (1.3%) were high risk of bias for allocation concealment, 16 (6.8%) for blinding, and 58 (24.6%) for attrition bias. No studies were high risk of bias for sequence allocation or detection.
- There was no evidence of publication bias (Egger test, 0.10; P = .27)

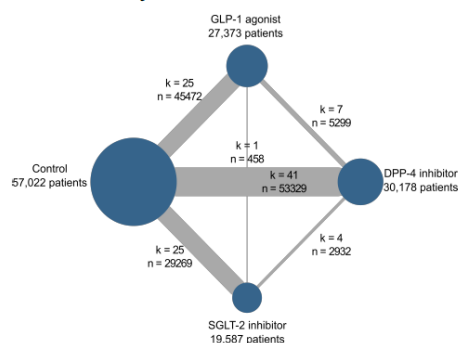
### Studienergebnisse:

**Direkte Evidenz –Metaanalyse** : keine Information

## NMA

### Mortality

#### Netzwerkgeometrie



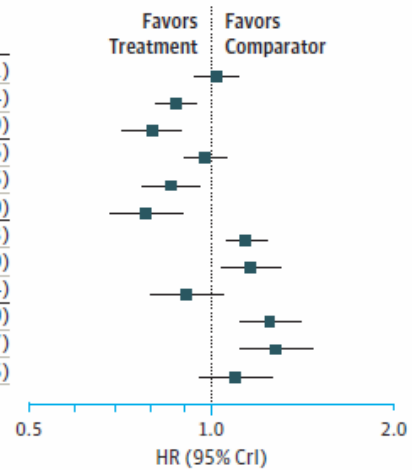
#### Results



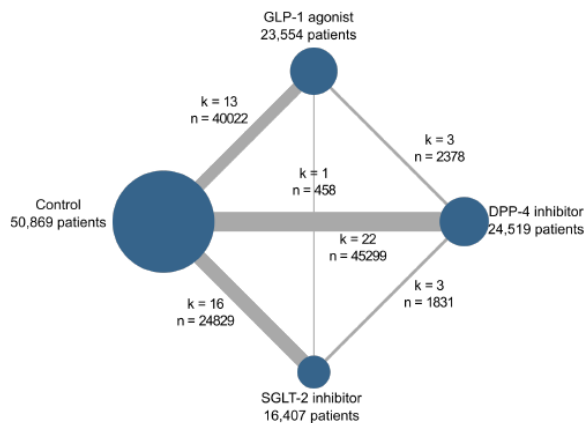
**A** Primary outcome: all-cause mortality, 97 trials;  $I^2 = 12\%$

| Treatment        | Comparator          | Absolute RD (95% CrI), % | HR (95% CrI)        |
|------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| DPP-4 inhibitor  | vs Control          | 0.1 (-0.3 to 0.6)        | 1.02 (0.94 to 1.11) |
| GLP-1 agonist    |                     | -0.6 (-1.0 to -0.3)      | 0.88 (0.81 to 0.94) |
| SGLT-2 inhibitor |                     | -1.0 (-1.5 to -0.6)      | 0.80 (0.71 to 0.89) |
| Control          | vs DPP-4 inhibitor  | -0.1 (-0.4 to 0.2)       | 0.98 (0.90 to 1.06) |
| GLP-1 agonist    |                     | -0.5 (-0.9 to -0.2)      | 0.86 (0.77 to 0.96) |
| SGLT-2 inhibitor |                     | -0.9 (-1.2 to -0.4)      | 0.78 (0.68 to 0.90) |
| Control          | vs GLP-1 agonist    | 0.6 (0.3 to 1.0)         | 1.14 (1.06 to 1.23) |
| DPP-4 inhibitor  |                     | 0.7 (0.2 to 1.3)         | 1.17 (1.04 to 1.30) |
| SGLT-2 inhibitor |                     | -0.4 (-0.9 to 0.2)       | 0.91 (0.79 to 1.04) |
| Control          | vs SGLT-2 inhibitor | 0.9 (0.4 to 1.5)         | 1.25 (1.12 to 1.40) |
| DPP-4 inhibitor  |                     | 1.0 (0.4 to 1.7)         | 1.28 (1.11 to 1.47) |
| GLP-1 agonist    |                     | 0.4 (-0.1 to 0.9)        | 1.10 (0.96 to 1.26) |

| Treatment        | No. of Trials | No. With Events (%) | Total No. of Patients |
|------------------|---------------|---------------------|-----------------------|
| Control          | 88            | 2955 (5.2)          | 57022                 |
| DPP-4 inhibitor  | 49            | 1171 (3.9)          | 30178                 |
| GLP-1 agonist    | 32            | 1195 (4.4)          | 27373                 |
| SGLT-2 inhibitor | 29            | 714 (3.6)           | 19587                 |



### Cardiovascular mortality Netzwerkgeometrie

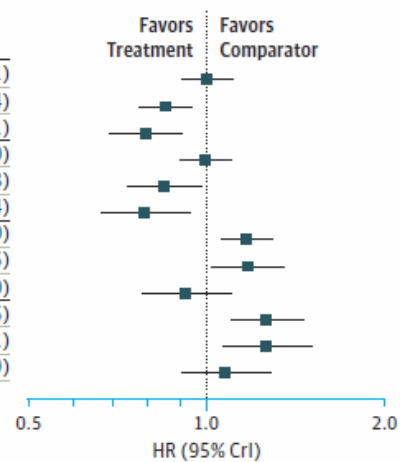


### Results

**B** Cardiovascular mortality, 56 trials;  $I^2 = 19\%$

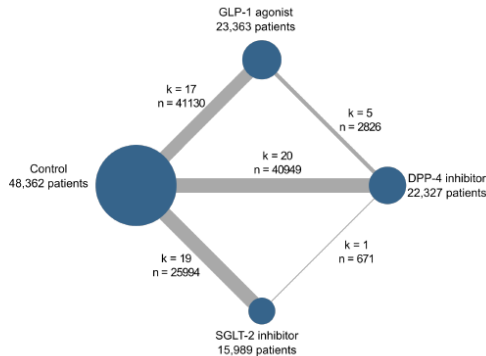
| Treatment        | Comparator          | Absolute RD (95% CrI), % | HR (95% CrI)        |
|------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| DPP-4 inhibitor  | vs Control          | 0.0 (-0.3 to 0.4)        | 1.00 (0.91 to 1.11) |
| GLP-1 agonist    |                     | -0.5 (-0.8 to -0.1)      | 0.85 (0.77 to 0.94) |
| SGLT-2 inhibitor |                     | -0.8 (-1.1 to -0.3)      | 0.79 (0.69 to 0.91) |
| Control          | vs DPP-4 inhibitor  | 0.0 (-0.3 to 0.3)        | 1.00 (0.90 to 1.10) |
| GLP-1 agonist    |                     | -0.5 (-0.8 to -0.1)      | 0.85 (0.74 to 0.98) |
| SGLT-2 inhibitor |                     | -0.7 (-1.1 to -0.2)      | 0.79 (0.66 to 0.94) |
| Control          | vs GLP-1 agonist    | 0.5 (0.2 to 0.9)         | 1.17 (1.06 to 1.30) |
| DPP-4 inhibitor  |                     | 0.5 (0.1 to 1.1)         | 1.18 (1.02 to 1.36) |
| SGLT-2 inhibitor |                     | -0.2 (-0.7 to 0.3)       | 0.93 (0.78 to 1.10) |
| Control          | vs SGLT-2 inhibitor | 0.8 (0.3 to 1.3)         | 1.27 (1.10 to 1.46) |
| DPP-4 inhibitor  |                     | 0.8 (0.2 to 1.5)         | 1.27 (1.07 to 1.51) |
| GLP-1 agonist    |                     | 0.2 (-0.3 to 0.8)        | 1.08 (0.91 to 1.29) |

| Treatment        | No. of Trials | No. With Events (%) | Total No. of Patients |
|------------------|---------------|---------------------|-----------------------|
| Control          | 50            | 1833 (3.6)          | 50869                 |
| DPP-4 inhibitor  | 27            | 763 (3.1)           | 24519                 |
| GLP-1 agonist    | 19            | 704 (3.0)           | 23554                 |
| SGLT-2 inhibitor | 19            | 468 (2.5)           | 18407                 |



## Heart failure

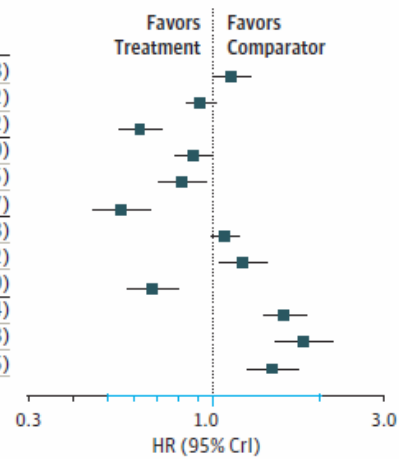
### Netzwerkgeometrie



### Results

Heart failure events, 58 trials;  $I^2 = 19\%$

| Treatment        | Comparator          | Absolute RD (95% CrI), % | HR (95% CrI)        |
|------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| DPP-4 inhibitor  |                     | 0.4 (0.0 to 0.8)         | 1.13 (1.00 to 1.28) |
| GLP-1 agonist    | vs Control          | -0.2 (-0.5 to 0.1)       | 0.93 (0.84 to 1.02) |
| SGLT-2 inhibitor |                     | -1.1 (-1.3 to -0.8)      | 0.62 (0.54 to 0.72) |
| Control          |                     | -0.3 (-0.5 to 0.0)       | 0.88 (0.78 to 1.00) |
| GLP-1 agonist    | vs DPP-4 inhibitor  | -0.4 (-0.7 to -0.1)      | 0.82 (0.70 to 0.95) |
| SGLT-2 inhibitor |                     | -1.1 (-1.3 to -0.8)      | 0.55 (0.46 to 0.67) |
| Control          |                     | 0.2 (-0.1 to 0.5)        | 1.08 (0.98 to 1.18) |
| DPP-4 inhibitor  | vs GLP-1 agonist    | 0.6 (0.1 to 1.1)         | 1.22 (1.05 to 1.42) |
| SGLT-2 inhibitor |                     | -0.9 (-1.2 to -0.5)      | 0.67 (0.57 to 0.80) |
| Control          |                     | 1.0 (0.6 to 1.4)         | 1.60 (1.39 to 1.84) |
| DPP-4 inhibitor  | vs SGLT-2 inhibitor | 1.3 (0.8 to 2.0)         | 1.81 (1.50 to 2.18) |
| GLP-1 agonist    |                     | 0.8 (0.4 to 1.3)         | 1.48 (1.25 to 1.76) |



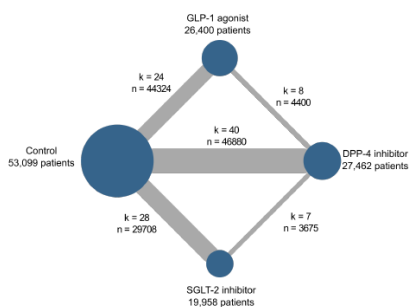
| Treatment        | No. of Trials | No. With Events (%) | Total No. of Patients |
|------------------|---------------|---------------------|-----------------------|
| Control          | 55            | 1370 (2.8)          | 48362                 |
| DPP-4 inhibitor  | 24            | 544 (2.4)           | 22327                 |
| GLP-1 agonist    | 21            | 638 (2.7)           | 23363                 |
| SGLT-2 inhibitor | 19            | 266 (1.7)           | 15989                 |

### Unstable Angina:

- There was no significant difference between drug classes. No drug class was associated with reduction in unstable angina

### Myocardial infarction:

#### Netzwerkgeometrie

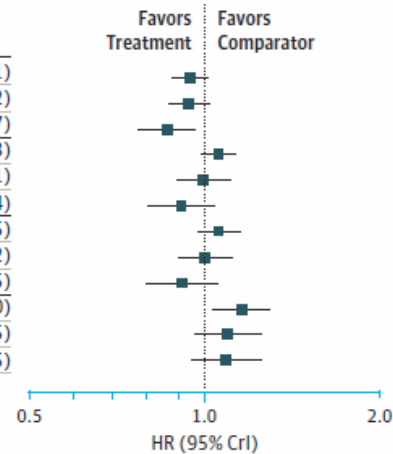


### Results

**A** All myocardial infarction, 97 trials;  $I^2 = 15\%$

| Treatment        | Comparator          | Absolute RD (95% CrI), % | HR (95% CrI)        |
|------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| DPP-4 inhibitor  | vs Control          | -0.2 (-0.5 to 0.0)       | 0.94 (0.88 to 1.01) |
| GLP-1 agonist    |                     | -0.2 (-0.5 to 0.1)       | 0.94 (0.87 to 1.02) |
| SGLT-2 inhibitor |                     | -0.6 (-0.9 to -0.1)      | 0.86 (0.77 to 0.97) |
| Control          | vs DPP-4 inhibitor  | 0.1 (0.0 to 0.3)         | 1.06 (0.99 to 1.13) |
| GLP-1 agonist    |                     | 0.0 (-0.2 to 0.2)        | 1.00 (0.90 to 1.11) |
| SGLT-2 inhibitor |                     | -0.2 (-0.4 to 0.1)       | 0.91 (0.80 to 1.04) |
| Control          | vs GLP-1 agonist    | 0.3 (-0.1 to 0.6)        | 1.06 (0.98 to 1.15) |
| DPP-4 inhibitor  |                     | 0.0 (-0.4 to 0.5)        | 1.00 (0.90 to 1.12) |
| SGLT-2 inhibitor |                     | -0.3 (-0.9 to 0.2)       | 0.92 (0.80 to 1.05) |
| Control          | vs SGLT-2 inhibitor | 0.4 (0.1 to 0.8)         | 1.16 (1.04 to 1.30) |
| DPP-4 inhibitor  |                     | 0.3 (-0.1 to 0.6)        | 1.10 (0.96 to 1.25) |
| GLP-1 agonist    |                     | 0.2 (-0.1 to 0.6)        | 1.09 (0.95 to 1.25) |

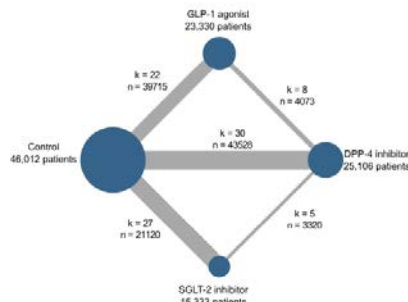
| Treatment        | No. of Trials | No. With Events (%) | Total No. of Patients |
|------------------|---------------|---------------------|-----------------------|
| Control          | 87            | 2133 (4.0)          | 53099                 |
| DPP-4 inhibitor  | 50            | 616 (2.2)           | 27462                 |
| GLP-1 agonist    | 30            | 1140 (4.3)          | 26400                 |
| SGLT-2 inhibitor | 32            | 505 (2.5)           | 19958                 |



#

## Stroke

### Netzwerkgeometrie



## Results

### All stroke

6 trials, 1848 events, 68,343 patients, 195,748 patient-years

|  | Placebo          | DPP-4i           | GLP-1a           | SGLT-2i          |
|--|------------------|------------------|------------------|------------------|
| <b>Placebo</b><br>892 events,<br>32,986 patients | Reference        | 0.97 (0.80-1.17) | 1.12 (0.94-1.31) | 1.05 (0.86-1.29) |
| <b>DPP-4i</b><br>335 events,<br>15,612 patients  | 1.03 (0.85-1.25) | Reference        | 1.15 (0.89-1.48) | 1.09 (0.82-1.44) |
| <b>GLP-1a</b><br>427 events,<br>15,058 patients  | 0.90 (0.76-1.06) | 0.87 (0.68-1.12) | Reference        | 0.94 (0.73-1.23) |
| <b>SGLT-2i</b><br>194 events,<br>4687 patients   | 0.95 (0.77-1.17) | 0.92 (0.69-1.22) | 1.06 (0.81-1.37) | Reference        |

- No drug class was associated with reduction in all stroke compared with the control groups; however, GLP-1 agonists were associated with reduction in nonfatal stroke compared with the control groups (HR, 0.87 [95% CrI, 0.76 to 0.99]; absolute RD -0.3% [95% CrI, -0.5% to -0.02%]).
- There was no associated difference between drug classes for nonfatal stroke.

### Safety Endpoints

- any hypoglycemia:
  - DPP-4 inhibitors (HR, 1.29 [95% CrI, 1.12 to 1.50]); GLP-1 agonists (HR, 1.44 [95% CrI, 1.25 to 1.66]), and SGLT-2 inhibitors (HR, 1.24 [95% CrI, 1.06 to 1.45]) were all associated with increased risk compared with the control groups
  - no significant differences for major hypoglycaemia

- no difference between drug classes for any or major hypoglycemia.
- Serious adverse events: SGLT-2 inhibitors associated with a reduction compared with the control groups (HR, 0.90 [95%CrI, 0.85 to 0.96]), DPP-4 inhibitor (HR,0.91 [95% CrI, 0.84 to 0.98]), and GLP-1 agonist (HR,0.92 [95%CrI,0.85 to 0.99]).
- adverse events leading to trial withdrawal: GLP-1 agonists increased risk compared with the control groups (HR, 2.00 [95%CrI, 1.70 to 2.37]), SGLT-2 inhibitors (HR, 1.80 [95% CrI, 1.44 to 2.25]), and DPP-4 inhibitors (HR, 1.93 [95%CrI, 1.59 to 2.35]).

#### Individual Drug Types:

- For 16 individual drug types compared with the control groups, all-cause mortality was reduced only with 1 SGLT-2 inhibitor: empagliflozin (HR, 0.68 [95% CrI, 0.57 to 0.82]), and 2 GLP-1 agonists: liraglutide (HR, 0.85 [95% CrI, 0.75 to 0.98]) and exenatide (HR, 0.86 [95% CrI, 0.77 to 0.97]).
- No DPP-4 inhibitor individually reduced all-cause mortality.

#### Drug Class Rankings:

- For all-cause and cardiovascular mortality, SGLT-2 inhibitors were most likely to rank best, GLP-1 agonists second best, and DPP-4 inhibitors worst.
- The SGLT-2 inhibitors were most likely to rank best for heart failure and MI outcomes
- GLP-1 agonists were most likely to rank best for stroke outcomes.

#### Frequentist Meta-analysis:

- Frequentist network meta-analysis findings were similar to those using the Bayesian approach

#### **Fazit der Autoren**

In this network meta-analysis, the use of SGLT-2 inhibitors or GLP-1 agonists was associated with lower mortality than DPP-4 inhibitors or placebo or no treatment. Use of DPP-4 inhibitors was not associated with lower mortality than placebo or no treatment.

### **3.4 Leitlinien**

---

#### **Bundesärztekammer et al., 2021 [6].**

*Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF),*

Nationale VersorgungsLeitlinie: Typ-2-Diabetes (Teilpublikation der Langfassung; 2. Auflage; Version 1)

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

Die hohe Prävalenz und Inzidenz des Typ-2-Diabetes in Deutschland sowie eine große Variationsbreite in der Versorgungsqualität verlangen verstärkte Bemühungen um die Optimierung der Versorgung von Menschen mit Typ-2-Diabetes. Hierzu gehört die verlässliche Beschreibung der angemessenen Diagnostik, Therapie und Rehabilitation, basierend auf dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis, der klinischen Erfahrung der multidisziplinären Leitliniengruppe und der Praxis. Auf diesem Weg soll die Qualität der Versorgung verbessert und die Stellung der Menschen mit Typ-2-Diabetes gestärkt werden. Zudem kann die Berücksichtigung der Empfehlungen zu einer Effizienzsteigerung und damit zur Kostendämpfung im Gesundheitswesen beitragen.

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche und Auswahl der Literatur – trifft zu;
- systematische Bewertung der Evidenz – trifft zu;
  - Übersichtsarbeiten: AMSTAR-Tool
  - Randomisierten kontrollierten Studien: Cochrane-Risk-of-Bias-Tool
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu.

### Recherche/Suchzeitraum:

- initialen Recherche: März 2018; Up-Date-Recherche: Dezember 2019
- Medline, Cochrane-Datenbank, U.S. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)

### LoE

- endpunktbezogene Bewertung: GRADE

### GoR

| Empfehlungsgrad | Beschreibung                     | Formulierung | Symbol |
|-----------------|----------------------------------|--------------|--------|
| A               | Starke Positiv-Empfehlung        | soll         | ↑↑     |
| B               | Abgeschwächte Positiv-Empfehlung | sollte       | ↑      |
| O               | Offene Empfehlung                | kann         | ⇔      |
| B               | Abgeschwächte Negativ-Empfehlung | sollte nicht | ↓      |
| A               | Starke Negativ-Empfehlung        | soll nicht   | ↓↓     |

### Sonstige methodische Hinweise

- Die Vorgehensweise zur Erstellung der NVL ist im Leitlinienreport [5] beschrieben.

## Empfehlungen: 2 Medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels

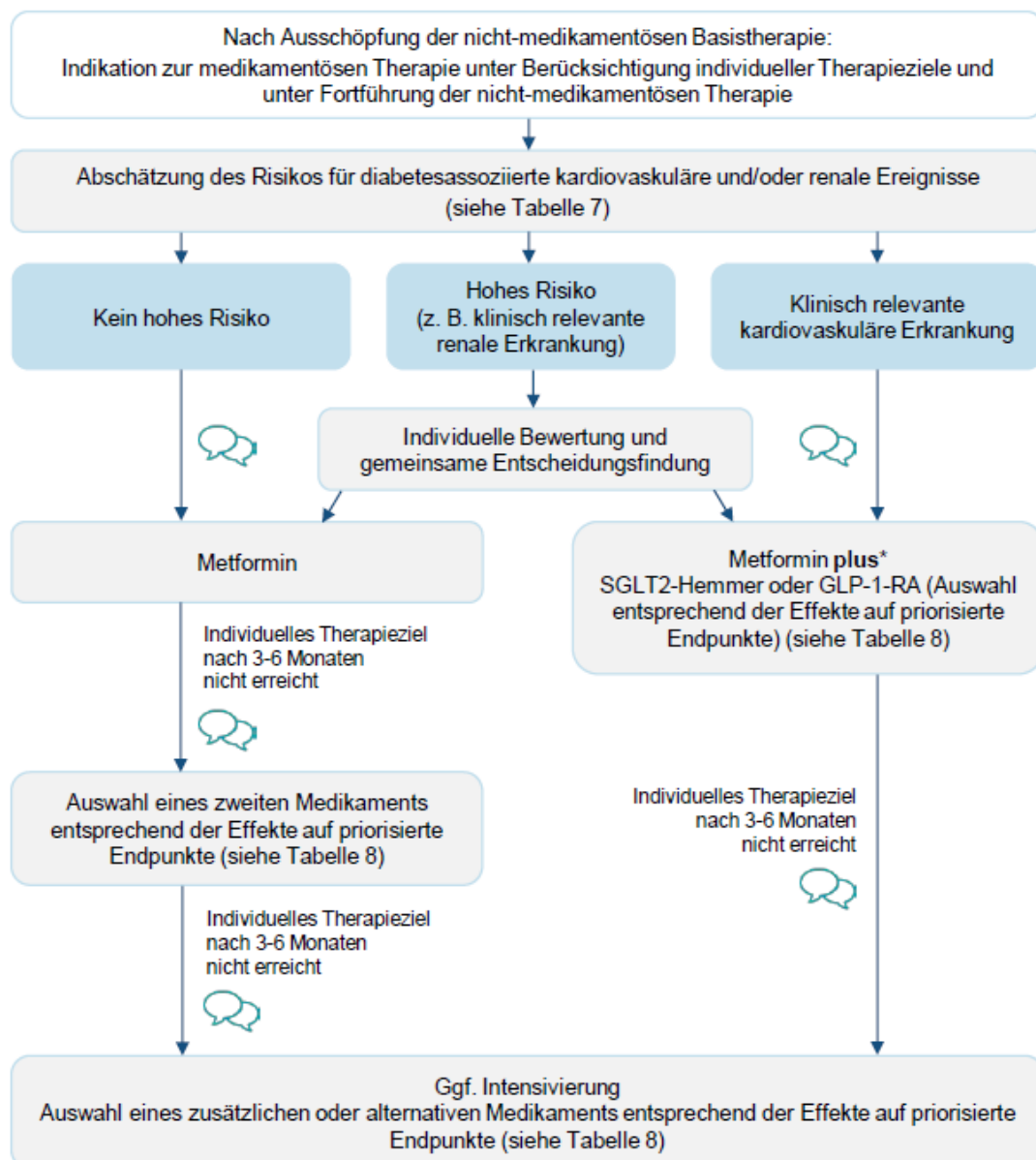
### 2.2 Allgemeine Therapieprinzipien für nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapie

- **2-1:** ↑↑ Vor jeder Therapie-Eskalation sollen Ursachen für die Nicht-Erreichung bisher vereinbarter Therapieziele evaluiert und berücksichtigt werden.
- **2-2:** ↑↑ Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes soll eine Therapie-Deeskalation oder eine Veränderung der Therapiestrategie regelmäßig geprüft werden, insbesondere:
  - wenn die negativen Effekte der Therapie auf die Sicherheit und die Lebensqualität der/des Betroffenen überwiegen;
  - wenn die individuelle Situation dafür spricht, dass prognostische Aspekte eine geringere Rolle spielen als die aktuelle Lebensqualität;
  - wenn das individuelle Therapieziel unterschritten wird;
  - bei Multimorbidität und Polymedikation;
  - bei Auftreten von akuten Erkrankungen.

- Die Empfehlungen 2-1 und 2-2 beruhen auf einem Expert\*innenkonsens und beschreiben gute klinische Praxis.

### 2.3 Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes

- **2-3: ↑↑** Ist bei Menschen mit Typ-2-Diabetes, unter Berücksichtigung der individuellen Therapieziele und nach Ausschöpfung der nicht-medikamentösen Basistherapie, eine medikamentöse Therapie des Glukosestoffwechsels indiziert, soll der Therapie-Algorithmus angewendet werden.
- Die in Empfehlung 2-3 genannten Voraussetzungen, die erfüllt sein sollen, um den Algorithmus anzuwenden, beruhen auf einem Expert\*innenkonsens und beschreiben gute klinische Praxis.



= Überprüfung der Therapiestrategie und des Therapieziels in partizipativer Entscheidungsfindung

\*Bei einem HbA1c von  $\leq 7\%$  liegen keine Daten für die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes ohne Herzinsuffizienz vor.

Der Algorithmus bezieht sich nicht auf Patient\*innen mit schwerer Stoffwechseldekomensation bzw. Notfallsituationen. Aktuelle Fachinformationen sind zu berücksichtigen.

Abbildung 6: Algorithmus medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes

- Beispiele kardiovaskulärer Risikofaktoren
  - (biologisches) Alter, Geschlecht (männlich > weiblich), Diabetesdauer, Lebensstil/Ernährung/Bewegungsmangel, familiäre/genetische Disposition, Hypertonie, Dyslipidämie, Adipositas, Niereninsuffizienz, Albuminurie, Raucherstatus, starke Stoffwechsellinstabilität und schwere Hypoglykämien, linksventrikuläre Hypertrophie, subklinische Arteriosklerose bzw. subklinische kardiovaskuläre Erkrankung
  - Die hier aufgeführten Risikofaktoren beruhen auf einem Expert\*innenkonsens. Für mehrere Faktoren wurden von einzelnen Fachgesellschaften an anderer Stelle Grenzwerte für ein erhöhtes Risiko festgelegt (Gewicht, Blutdruck, Lipide). Da einzelne geringgradige Grenzwertüberschreitungen keine große Risikoerhöhung zur Folge haben, ist eine umfassende integrative Beurteilung der beeinflussenden Risikofaktoren wichtig. Es ist zu bedenken, dass mit steigendem Alter und zunehmender Schwere der Komorbiditäten die Wahrscheinlichkeit abnimmt, von einer zusätzlichen Intervention zu profitieren. Die Reihenfolge der Aufzählung stellt keine Gewichtung dar.



## 2.5 Wirkstoffe

**Tabelle 8: Orientierende, vergleichende Betrachtung der Substanzklassen (als Ergänzung zum Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes)**

Diese Tabelle ist eine zusammenfassende Interpretation der Evidenz. Für die ausführliche Darstellung der Evidenz zu den einzelnen Wirkstoffgruppen siehe Evidenztabelle [15].

| Medikament        | Gesamt-mortalität | Kardiovaskuläre Endpunkte                        | Mikrovaskuläre Endpunkte <sup>1</sup>                       | Renale Endpunkte | Hypoglykämien | HbA1c, Gewicht          | Anmerkungen/<br>Ausgewählte Sicherheitshinweise  |
|-------------------|-------------------|--|---|------------------|---------------|-------------------------|--|
| Metformin         | (↓)               | (↓)  | (0)   | (0)              | ↔             | HbA1c ↓↓<br>Gewicht: ↔↓ | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Risiko der Laktatazidose</li> <li>▪ bei Krankheit („sick days“) pausieren</li> </ul>  |
| SGLT2-Inhibitoren |                   |  |   |                  |               |                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Risiko genitaler Infektionen, atypischer Ketoazidose, Fournier-Gangrän</li> <li>▪ bei Krankheit („sick days“) pausieren</li> <li>▪ Gewichtsreduktion (bei Frailty unerwünscht)</li> </ul> |
| Empagliflozin     | ↓ senkt*          | MACE: ↓ senkt<br>CV-Tod: ↓ senkt<br>HHI: ↓ senkt | k. A.   | ↓ senkt          | ↔             | HbA1c ↓↓<br>Gewicht: ↓  |  |
| Canagliflozin     | 0                 | MACE: ↓ senkt<br>CV-Tod: 0<br>HHI: ↓ senkt       | k. A.: Retinopathie,<br>Neuropathie<br>Amputationen 0 bis ↑ | ↓ senkt          | ↔             | HbA1c ↓↓<br>Gewicht: ↓  |  |
| Dapagliflozin     | 0*                | MACE: 0<br>CV-Tod: 0<br>HHI: ↓ senkt             | k. A.: Retinopathie,<br>Neuropathie;<br>Amputationen: 0.    | ↓ senkt          | ↔             | HbA1c ↓↓<br>Gewicht: ↓  |  |



| Medikament      | Gesamt-<br>mortalität | Kardiovaskuläre<br>Endpunkte               | Mikrovaskuläre<br>Endpunkte <sup>1</sup>               | Renale<br>Endpunkte | Hypoglykämien | HbA1c,<br>Gewicht       | Anmerkungen/<br>Ausgewählte Sicherheitshinweise  |
|-----------------|-----------------------|--|--|---------------------|---------------|-------------------------|--|
| GLP-1-RA        |                       |  |  |                     |               |                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ gastrointestinale Nebenwirkungen, Gallensteine</li> <li>▪ bei den meisten Wirkstoffen Injektionen notwendig</li> <li>▪ Gewichtsreduktion (bei Frailty unerwünscht)</li> </ul> |
| Liraglutid      | ↓ senkt*              | MACE: ↓ senkt<br>CV-Tod: ↓ senkt<br>HHI: 0 | Retinopathie: 0<br>k. A.: Neuropathie,<br>Amputationen | ↓ senkt             | ↔             | HbA1c: ↓↓<br>Gewicht: ↓ |  |
| Exenatid        | ↓ senkt*              | MACE: 0<br>CV-Tod: 0<br>HHI: 0             | k. A.: Retinopathie,<br>Neuropathie<br>Amputationen: 0 | k. A.               | ↔             | HbA1c: ↓↓<br>Gewicht: ↓ |  |
| Semaglutid s.c. | 0*                    | MACE: ↓ senkt<br>CV-Tod: 0<br>HHI: 0       | Retinopathie: ↑<br>k. A.: Neuropathie,<br>Amputationen | ↓ senkt             | ↔             | HbA1c: ↓↓<br>Gewicht: ↓ |  |
| Semaglutid oral | ↓ senkt*              | MACE: 0<br>CV-Tod: ↓ senkt<br>HHI: 0       | k. A.: Retinopathie,<br>Neuropathie,<br>Amputationen   | k. A.               | k. A.         | HbA1c: ↓↓<br>Gewicht: ↓ |  |
| Lixisenatid     | 0*                    | MACE: 0<br>CV-Tod: 0<br>HHI: 0             | k. A.: Retinopathie,<br>Amputationen,<br>Neuropathie   | k. A.               | ↔             | HbA1c: ↓↓<br>Gewicht: ↓ |  |
| Albiglutid      | 0*                    | MACE: ↓ senkt<br>CV-Tod: 0<br>HHI: k. A.   | Retinopathie: 0<br>k. A.: Neuropathie,<br>Amputationen | k. A.               | ↔             | HbA1c: ↓↓<br>Gewicht: ↓ |  |
| Dulaglutid      | 0                     | MACE: ↓ senkt<br>CV-Tod: 0<br>HHI: 0       | Retinopathie: 0<br>k. A.: Amputationen,<br>Neuropathie | ↓ senkt             | ↔             | HbA1c: ↓↓<br>Gewicht: ↓ |  |

| Medikament  | Gesamt-<br>mortalität | Kardiovaskuläre<br>Endpunkte           | Mikrovaskuläre<br>Endpunkte <sup>1</sup> | Renale<br>Endpunkte | Hypoglykämien | HbA1c,<br>Gewicht                                | Anmerkungen/<br>Ausgewählte Sicherheitshinweise   |
|---|-----------------------|--|--|---------------------|---------------|--|---|
| Sulfonylharnstoffe  | (0)                   | MACE: k. A.<br>CV-Tod: (0)<br>HHI: (0) | (0 bis ↓)                                | (0 bis ↓)           | ↑↑            | HbA1c: ↓↓<br>Gewicht: ↑                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Risiko schwerer prolongierter Hypoglykämien</li> </ul>   |
| DPP-4-Inhibitoren   | (0)                   | MACE: k. A.<br>CV-Tod: (0)<br>HHI: (0) | (0)                                      | (0)                 | ↔             | HbA1c: ↓<br>Gewicht: ↔                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Risiko für Pankreatitis, entzündliche Darmerkrankungen</li> </ul>  |
| Ggf. ab Stufe 3 des Algorithmus   |                       |  |  |                     |               |  |   |
| Insulin   | (0)                   | (0)                                    | (↓)                                      | (0)                 | ↑↑            | HbA1c: ↓↓<br>(dosisabhän-<br>gig)<br>Gewicht: ↑↑ | <ul style="list-style-type: none"> <li>Risiko für Hypoglykämien, besonders zu Therapiebeginn</li> <li>Lipohypertrophien</li> <li>Injektionen nötig</li> </ul> |
| <p><b>Legende</b></p> <p>Effektangaben: ↓: positiver Effekt (Endpunkt wurde in den Studien seltener erreicht); ↑: negativer Effekt (Endpunkt wurde in den Studien häufiger erreicht); 0: der Endpunkt wurde nicht beeinflusst; k. A.: keine Angabe (die Effektgrößen wurden in der Hauptpublikation nicht, oder ohne Konfidenzintervall angegeben); renale Endpunkte: bei SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-RA bezogen auf renale Kompositendpunkte. Annahmen in Klammern () stammen aus Studien mit niedriger methodischer Qualität, oder es lag keine ausreichende Evidenz zur Beurteilung vor.</p> <p>Hypoglykämien: ↑: erhöhtes Risiko; ↔: geringes Risiko, k. A.: keine Angabe (Hypoglykämien: Intervention &gt; Placebo, Angabe ohne Konfidenzintervall)</p> <p>HbA1c: ↓: Senkung</p> <p>Gewicht: ↑: Gewichtszunahme; ↓: Gewichtsabnahme</p> <p>Gesamtmortalität: *: Die Studie war nicht für den Endpunkt Gesamtmortalität gewertet</p> <p>Abkürzungen: MACE: i. d. R. kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt (Definitionen teils heterogen); CV-Tod: kardiovaskulärer Tod; HHI: Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung.</p> <p><sup>1</sup>Mikrovaskuläre Endpunkte: Retinopathie, Neuropathie, Amputationen</p> <p>Daten zu renalen Endpunkten zu Empagliflozin aus [44]</p> |                       |  |  |                     |               |  |   |

## Evidenzdarstellung

### 2.5.1 Metformin

- Cochrane-Review [45], AHRQ-Review [46], Cochrane-Review [47], NVL von 2014 [2]

Referenzen aus Leitlinien

2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2014 [cited: 2017-01-12]. DOI: 10.6101/AZQ/000213. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000213>.

45. Gnesin F, Thuesen AC, Kähler LK, et al. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Data-base Syst Rev* 2020; 6:CD012906. DOI: 10.1002/14651858.CD012906.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/32501595>.

46. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. 2016 (Comparative Effectiveness Reviews; 173) [cited: 2019-07-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK362863/>.

47. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(4):CD002967. DOI: 10.1002/14651858.CD002967.pub4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20393934>.

51. European Medicines Agency (EMA). Anwendung von Metformin zur Behandlung von Diabetes nun auf Patienten mit mittel-schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung ausgeweitet. Empfehlungen für Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung in den Produktinformationen aktualisiert. EMA/868987/2016. 2016 [cited: 2020-06-04]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metformin-article-31-referral-use-metformin-treat-diabetes-now-expanded-patients-moderately-reduced\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metformin-article-31-referral-use-metformin-treat-diabetes-now-expanded-patients-moderately-reduced_de.pdf).

### 2.5.2 SGLT2-Inhibitoren (Gliflozine)

- 4 RCTs [36,40,44,52,53,54,56], Metanalyse [35]

Referenzen aus Leitlinien

35. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393(10166):31–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30424892>.

36. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22):2117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378978>.

40. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31535829>.

44. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4):323–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1515920. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27299675>.

52. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7):644–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28605608>.

53. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018; 380(4):347–357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30415602>.

54. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380(24):2295–306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30990260>.

56. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA* 2020; 323(14):1353–1368. DOI: 10.1001/jama.2020.1906. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32219386>.

### 2.5.3 GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA)

- RCTs [69-73,38,39], Markrücknahme Albiglutid [74,75]

Referenzen aus Leitlinien

38. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394(10193):121-130. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31189511>.
39. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373(23):2247–57. DOI: 10.1056/NEJMoa1509225. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26630143>.
69. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19):1834–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27633186>.
70. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381(9):841–51. DOI: 10.1056/NEJMoa1901118. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31185157>.
71. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4):311–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27295427>.
72. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(13):1228–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28910237>.
73. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): A double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England) 2018; 392(10157):1519–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30291013>.
74. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Weltweite Marktrücknahme von EPERZAN (Albiglutid). 2017 [cited: 2020-06-04]. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2017/20170726.pdf>.
75. European Medicines Agency (EMA). Eperzan. albiglutid. product information. 14/09/2017 Eperzan - EMEA/H/C/002735 - II/0031 (Arzneimittel nicht länger zugelassen). 2017 [cited: 2020-06-04]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eperzan-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eperzan-epar-product-information_de.pdf).

#### 2.5.4 Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Gliclazid, Glimepirid)

- Cochrane-Review [85], AHRQ-Review [46] RCTs [86-88], NVL von 2014 [2]

Referenzen aus Leitlinien

2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2014 [cited: 2017-01-12]. DOI: 10.6101/AZQ/000213. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000213>.
46. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. 2016 (Comparative Effectiveness Reviews; 173) [cited: 2019-07-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK362863/>.
85. Madsen KS, Kähler P, Kähler LK, et al. Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 4:CD012368. DOI: 10.1002/14651858.CD012368.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30998259>.
86. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322(12):1155–66. DOI: 10.1001/jama.2019.13772. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31536101>.
87. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131):837–53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742976>.
88. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24):2560–72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18539916>.

#### 2.5.5 DPP-4-Hemmer

- AHRQ-Review [46], RCTs [86], Cochrane Review [89]

Referenzen aus Leitlinien

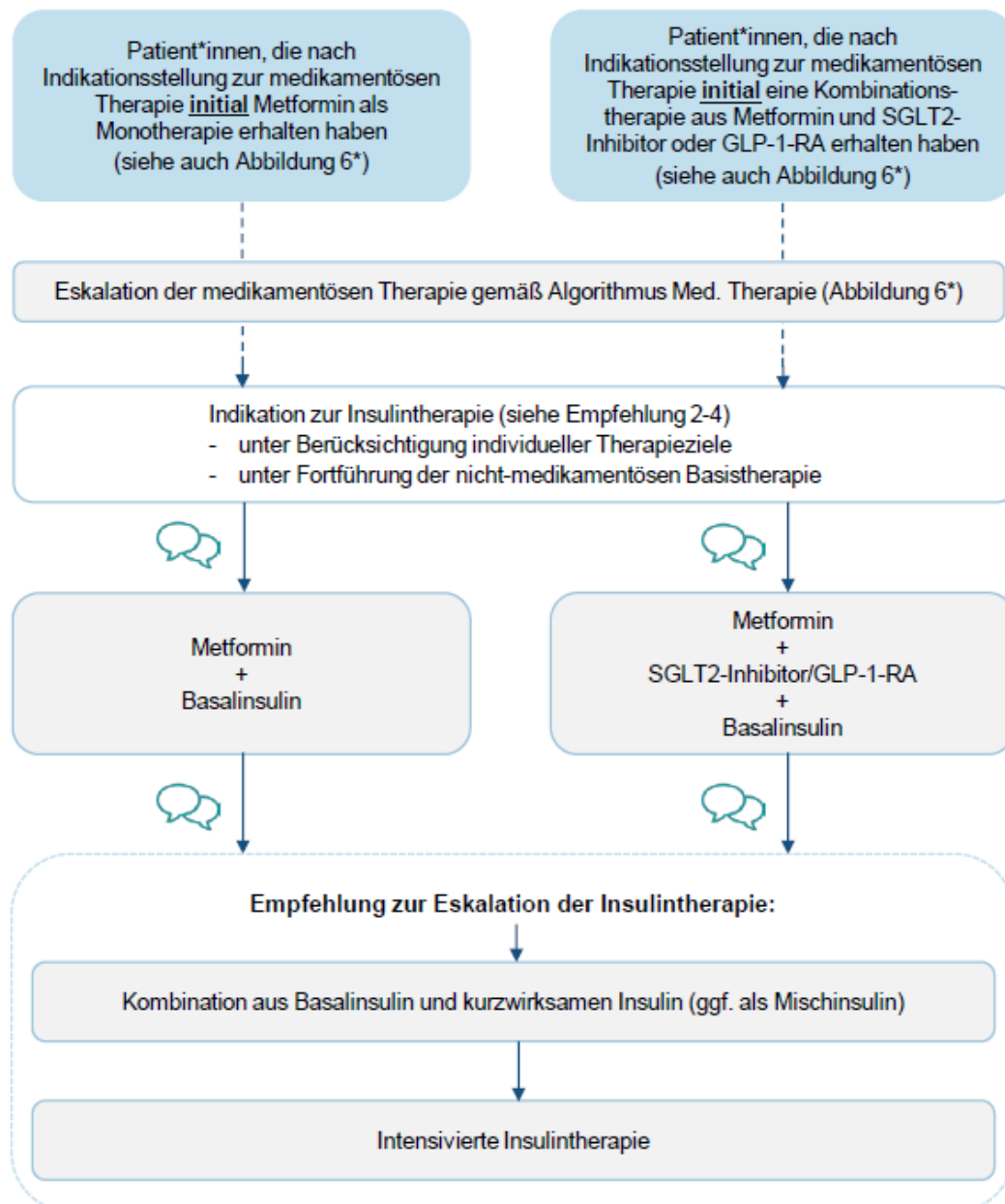
46. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. 2016 (Comparative Effectiveness Reviews; 173) [cited: 2019-07-04]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK362863/>.

86. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Out-comes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. JAMA 2019; 322(12):1155–66. DOI: 10.1001/jama.2019.13772. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31536101>.
89. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2008(2):CD006739. DOI: 10.1002/14651858.CD006739.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425967>.

### 2.5.5 Insuline

- **2-4: ↑↑** Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes soll die Indikation zur Insulintherapie in folgenden Situationen geprüft werden:
  - bei Nicht-Erreichen des individuellen Therapieziels trotz Ausschöpfung der nicht-medikamentösen Maßnahmen und medikamentösen Therapie (Kombination aus oralen Antidiabetika mit/ohne s.c. zu verabreichenden GLP-1-RA gemäß Abbildung 6);
  - bei metabolischen Entgleisungen, z. B. bei Erstdiagnose (unklare diagnostische Situation, Typ-1-Diabetes nicht sicher ausgeschlossen);
  - bei Gabe von diabetogenen Medikamenten (z. B. Glukokortikoide), bei schweren Infekten, Traumata oder größeren Operationen, (eventuell nur temporär);
  - bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (in Abhängigkeit vom individuellen Therapieziel).
- **2-5: ↑↑** Die Deeskalation der Insulintherapie soll bei Menschen mit Typ-2-Diabetes in folgenden Situationen geprüft werden: Wenn
  - die Indikation (z. B. akute Erkrankung, metabolische Entgleisung, Verschlechterung der Nierenfunktion) nicht mehr besteht;
  - die Zielwerte des Glukosestoffwechsels erreicht sind oder unterschritten werden;
  - Hypoglykämien auftreten;
  - sich das individuelle Therapieziel ändert (z. B. in Folge von Multimorbidität).

Die Empfehlungen basieren auf einem Expert\*innenkonsens sowie indirekt auf der Evidenz zur Wirksamkeit der Insulinbehandlung und beschreiben gute klinische Praxis.
- Algorithmus der Insulintherapie:



= Überprüfung der Therapiestrategie und des Therapieziels in partizipativer Entscheidungsfindung. Die Kontraindikationen der eingesetzten Wirkstoffe sind zu beachten (z. B. bei stark eingeschränkter Nierenfunktion).

- \* Abbildung 6: Algorithmus Medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes

#### Abbildung 7: Algorithmus Insulintherapie

- Der Algorithmus schließt an den Algorithmus zur Medikamentösen Therapie des Typ-2-Diabetes (siehe Abbildung 6) an und ist als dessen Fortführung beim Einsatz von Insulin zu verstehen.
- **2-6: ↑↑** Die Wahl der Insulinart und des Insulinschemas soll sich an der Lebenssituation der Patient\*innen orientieren.

#### Evidenz

- Cochrane-Reviews [99,100,102,103], Beobachtungsstudie [104]

Referenzen aus Leitlinien



99. Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE, et al. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(4):CD003418. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15495054>.
100. Vos RC, van Avendonk MJ, Jansen H, et al. Insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9(9):CD006992. DOI: 10.1002/14651858.CD006992.pub2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/27640062>.
102. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adult, non-preg-nant persons with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12:CD013228. DOI: 10.1002/14651858.CD013228. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30556900>.
103. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(2):CD005613. DOI: 10.1002/14651858.CD005613.pub3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443605>.
104. Mertes B, Gödde S, Piorkowski M, et al. Successful Treatment with Bedtime Basal Insulin Added to Metformin without Weight Gain or Hypoglycaemia over Three Years. *Journal of clinical medicine* 2020; 9(4). DOI: 10.3390/jcm9041153. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32316649>

## 2.6 Therapiemöglichkeiten bei höhergradiger Niereninsuffizienz (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

- Bei Patient\*innen mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ist eine Therapie mit Metformin kontraindiziert [51]. In Abhängigkeit der metabolischen Situation ist bei dieser Patientengruppe initial häufig eine Insulintherapie indiziert. Dies kann auch nur vorübergehend sein. Es ist wichtig, regelmäßig zu prüfen, ob die Therapie an die Nierenfunktion angepasst ist.
- Die Leitliniengruppe schlägt vor, Patient\*innen mit höhergradiger Niereninsuffizienz, bei denen die individuellen Therapieziele nach Ausschöpfung der nicht-medikamentösen Therapie nicht erreicht worden sind, unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus und der Fachinformation mit einem der folgenden Wirkstoffen zu behandeln (alphabetische Reihenfolge): DPP-4-Inhibitoren oder Glinide oder GLP-1-RA oder Insulin.
- Werden die individuellen Therapieziele nicht erreicht, schließt sich eine Kombination aus Basalinsulin mit einem der oben genannten Wirkstoffe an (immer unter Berücksichtigung der Nierenfunktion). Die nächste Eskalationsstufe sieht eine Kombination von Basalinsulin mit kurzwirksamem Insulin bzw. eine Intensivierung der Insulintherapie vor. Die Auswahl der Medikamente erfolgt im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung unter Berücksichtigung der individuellen Therapieziele, Kontextfaktoren, sowie Vor- und Nachteile der Wirkstoffe. Bei dialysepflichtigen Patient\*innen kann eine Anpassung des Insulinschemas an die Behandlungstage mit und ohne Nierenersatztherapie erforderlich sein

51. European Medicines Agency (EMA). Anwendung von Metformin zur Behandlung von Diabetes nun auf Patienten mit mittel-schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung ausgeweitet. Empfehlungen für Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung in den Produktinformationen aktualisiert. EMA/868987/2016. 2016 [cited: 2020-06-04]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metformin-article-31-referral-use-metformin-treat-diabetes-now-expanded-patients-moderately-re-duced\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metformin-article-31-referral-use-metformin-treat-diabetes-now-expanded-patients-moderately-re-duced_de.pdf).

## 2.7 Weitere Blutglukose-senkende Wirkstoffe

- Neben den oben genannten Wirkstoffgruppen wurden in der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes aus 2014 [2] alpha-Glukosidasehemmer, Glinide und Glitazone genannt. Diese Wirkstoffe sind seltenen Sondersituationen vorbehalten und wurden im Rahmen der Leitlinienarbeit nicht näher betrachtet

2. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2014 [cited: 2017-01-12]. DOI: 10.6101/AZQ/000213. <http://doi.org/10.6101/AZQ/000213>.

---

**NICE et al., 2015/2020 [91].**

*National Institute for Health and Care Excellence*

Type 2 diabetes in adults: management - Clinical Guideline Update

**Zielsetzung/Fragestellung**

This guideline contains recommendations for managing type 2 diabetes in adults, and focuses on patient education, dietary advice, managing cardiovascular risk, managing blood glucose levels, and identifying and managing long-term complications.

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

Update der Leitlinie von 2015

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- searches undertaken between July 2012 and June 2013; re-run searches in June 2014
- Cochrane Database of Systematic Reviews –CDSR (Wiley); Cochrane Central Register of Controlled Trials –CENTRAL (Wiley); Database of Abstracts of Reviews of Effects –DARE (Wiley); Health Technology Assessment Database –HTA (Wiley); EMBASE (Ovid); MEDLINE (Ovid); MEDLINE In-Process (Ovid)

LoE

- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

GoR

- Interventions that must (or must not) be used: We usually use ‘must’ or ‘must not’ only if there is a legal duty to apply the recommendation. Occasionally we use ‘must’ (or ‘must not’) if the consequences of not following the recommendation could be extremely serious or potentially life threatening.
- Interventions that should (or should not) be used – a ‘strong’ recommendation: We use ‘offer’ (and similar words such as ‘refer’ or ‘advise’) when we are confident that, for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm, and be cost effective. We use similar forms of words (for example, ‘Do not offer...’) when we are confident that an intervention will not be of benefit for most patients.
- Interventions that could be used: We use ‘consider’ when we are confident that an intervention will do more good than harm for most patients, and be cost effective, but other options may be similarly cost effective. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient’s values and preferences than for a strong recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.



### Sonstige methodische Hinweise

- Die Empfehlungen zur Therapie eines Diabetes Typ 2 wurden nicht aktualisiert und sind aus dem Jahr 2015:
  - “December 2020: We have amended recommendations 1.7.17 and 1.7.20 [managing complications] to bring them in line with the diabetic eye screening programme. The evidence for these recommendations has not been reviewed, and they are marked.”

### **Empfehlungen**

*Algorithmus siehe Anhang*

#### Initial drug treatment (2015)

- 1.6.19 Offer standard-release metformin as the initial drug treatment for adults with type 2 diabetes. [new 2015]
- 1.6.20 Gradually increase the dose of standard-release metformin over several weeks to minimise the risk of gastrointestinal side effects in adults with type 2 diabetes. [new 2015]
- 1.6.21 If an adult with type 2 diabetes experiences gastrointestinal side effects with standard-release metformin, consider a trial of modified-release metformin. [new 2015]
- 1.6.22 In adults with type 2 diabetes, review the dose of metformin if the estimated glomerular filtration rate (eGFR) is below 45 ml/minute/1.73m<sup>2</sup>:
  - Stop metformin if the eGFR is below 30 ml/minute/1.73m<sup>2</sup>.
  - Prescribe metformin with caution for those at risk of a sudden deterioration in kidney function and those at risk of eGFR falling below 45 ml/minute/1.73m<sup>2</sup>. [2015]
- 1.6.23 In adults with type 2 diabetes, if metformin is contraindicated or not tolerated, consider initial drug treatment with:
  - a dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor or
  - pioglitazone or
  - a sulfonylurea. [new 2015]
- 1.6.24 In adults with type 2 diabetes, do not offer or continue pioglitazone if they have any of the following:
  - heart failure or history of heart failure
  - hepatic impairment
  - diabetic ketoacidosis
  - current, or a history of, bladder cancer
  - uninvestigated macroscopic haematuria. [new 2015]

Treatment with sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors may be appropriate for some adults with type 2 diabetes if metformin is contraindicated or not tolerated (see NICE's guidance on canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies for treating type 2 diabetes).

#### First intensification of drug treatment (2015)

- 1.6.25 In adults with type 2 diabetes, if initial drug treatment with metformin has not continued to control HbA<sub>1c</sub> to below the person's individually agreed threshold for intensification, consider dual therapy with:
  - metformin and a DPP-4 inhibitor or
  - metformin and pioglitazone or
  - metformin and a sulfonylurea. [new 2015]

- 1.6.26 In adults with type 2 diabetes, if metformin is contraindicated or not tolerated and initial drug treatment has not continued to control HbA1c to below the person's individually agreed threshold for intensification, consider dual therapy with:
  - a DPP-4 inhibitor and pioglitazone or
  - a DPP-4 inhibitor and a sulfonylurea or
  - pioglitazone and a sulfonylurea. [new 2015]

Treatment with combinations of medicines including sodium–glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors may be appropriate for some people with type 2 diabetes; see the NICE guidance on canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes, dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes and empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes.

#### Second intensification of drug treatment (2015)

- 1.6.27 In adults with type 2 diabetes, if dual therapy with metformin and another oral drug (see recommendation 1.6.25) has not continued to control HbA1c to below the person's individually agreed threshold for intensification, consider either:
  - triple therapy with:
    - metformin, a DPP-4 inhibitor and a sulfonylurea or
    - metformin, pioglitazone and a sulfonylurea or
  - starting insulin-based treatment (see recommendations 1.6.32–1.6.34). [new 2015]
- 1.6.28 If triple therapy with metformin and 2 other oral drugs (see recommendation 1.6.27) is not effective, not tolerated or contraindicated, consider combination therapy with metformin, a sulfonylurea and a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) mimetic for adults with type 2 diabetes who:
  - have a BMI of 35 kg/m<sup>2</sup> or higher (adjust accordingly for people from black, Asian and other minority ethnic groups) and specific psychological or other medical problems associated with obesity or
  - have a BMI lower than 35 kg/m<sup>2</sup> and:
    - for whom insulin therapy would have significant occupational implications or
    - weight loss would benefit other significant obesity-related comorbidities. [new 2015]
- 1.6.29 Only continue GLP-1 mimetic therapy if the person with type 2 diabetes has had a beneficial metabolic response (a reduction of at least 11 mmol/mol [1.0%] in HbA1c and a weight loss of at least 3% of initial body weight in 6 months). [2015]
- 1.6.30 In adults with type 2 diabetes, if metformin is contraindicated or not tolerated, and if dual therapy with 2 oral drugs (see recommendation 1.6.26) has not continued to control HbA1c to below the person's individually agreed threshold for intensification, consider insulin-based treatment (see recommendations 1.6.32–1.6.34). [new 2015]
- 1.6.31 In adults with type 2 diabetes, only offer a GLP-1 mimetic in combination with insulin with specialist care advice and ongoing support from a consultant-led multidisciplinary team [8]. [new 2015]

Treatment with combinations of medicines including SGLT-2 inhibitors [5],[6] may be appropriate for some people with type 2 diabetes; see the NICE guidance on canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes, dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes, dapagliflozin in triple therapy for treating type 2 diabetes and empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes.

### Insulin-based treatments (2015)

- 1.6.32 When starting insulin therapy in adults with type 2 diabetes, use a structured programme employing active insulin dose titration that encompasses:
  - injection technique, including rotating injection sites and avoiding repeated injections at the same point within sites
  - continuing telephone support
  - self-monitoring
  - dose titration to target levels
  - dietary understanding
  - DVLA guidance (At a glance guide to the current medical standards of fitness to drive)
  - management of hypoglycaemia
  - management of acute changes in plasma glucose control
  - support from an appropriately trained and experienced healthcare professional. [2015]
- 1.6.33 When starting insulin therapy in adults with type 2 diabetes, continue to offer metformin for people without contraindications or intolerance. Review the continued need for other blood glucose lowering therapies. [new 2015]
- 1.6.34 Start insulin therapy for adults with type 2 diabetes from a choice of a number of insulin types and regimens:
  - Offer NPH insulin injected once or twice daily according to need.
  - Consider starting both NPH and short-acting insulin (particularly if the person's HbA1c is 75 mmol/mol [9.0%] or higher), administered either separately or as a pre-mixed (biphasic) human insulin preparation.
  - Consider, as an alternative to NPH insulin, using insulin detemir or insulin glargine if:
    - the person needs assistance from a carer or healthcare professional to inject insulin, and use of insulin detemir or insulin glargine would reduce the frequency of injections from twice to once daily or
    - the person's lifestyle is restricted by recurrent symptomatic hypoglycaemic episodes or
    - the person would otherwise need twice-daily NPH insulin injections in combination with oral glucose-lowering drugs.
  - Consider pre-mixed (biphasic) preparations that include short-acting insulin analogues, rather than pre-mixed (biphasic) preparations that include short-acting human insulin preparations, if:
    - a person prefers injecting insulin immediately before a meal or
    - hypoglycaemia is a problem or
    - blood glucose levels rise markedly after meals. [2015]
- 1.6.35 Consider switching to insulin detemir or insulin glargine from NPH insulin in adults with type 2 diabetes:
  - who do not reach their target HbA1c because of significant hypoglycaemia or
  - who experience significant hypoglycaemia on NPH insulin irrespective of the level of HbA1c reached or
  - who cannot use the device needed to inject NPH insulin but who could administer their own insulin safely and accurately if a switch to one of the long-acting insulin analogues was made or

- who need help from a carer or healthcare professional to administer insulin injections and for whom switching to one of the long-acting insulin analogues would reduce the number of daily injections. [2015]
- 1.6.36 Monitor adults with type 2 diabetes who are on a basal insulin regimen (NPH insulin, insulin detemir or insulin glargine) for the need for short-acting insulin before meals (or a pre-mixed [biphasic] insulin preparation). [2015]
- 1.6.37 Monitor adults with type 2 diabetes who are on pre-mixed (biphasic) insulin for the need for a further injection of short-acting insulin before meals or for a change to a basal bolus regimen with NPH insulin or insulin detemir or insulin glargine, if blood glucose control remains inadequate. [2015]

Treatment with combinations of medicines including SGLT-2 inhibitors may be appropriate for some people with type 2 diabetes; see the NICE guidance on canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes, dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes and empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes.

---

## **Diabetes Canada, 2020 [18].**

Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update

### **Zielsetzung/Fragestellung**

Based on a careful review of this evidence, the updated recommendations provide more specific treatment guidance for clinicians and people living with type 2 diabetes. We now have more evidence to recommend certain agents over others for patients with CVD, a history of HF, CKD and in those 60 years or older with multiple CV risk factors.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

Update der Leitlinie von 2018 (siehe Diabetes Canada, 2018 [17].)

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – unklar (wird nicht explizit aufgeführt, dies ist allerdings ein update der 2018 Leitlinie, was darauf schließen lässt, dass Empfehlungen aktuell gehalten werden).

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Leveraging the search methods and PICO questions used for the 2018 Canada Clinical Practice Guidelines, a systematic search of the literature for relevant articles published from October 2017 to October 2019 was performed
- MEDLINE, EMBASE, CINAHL, the Cochrane Central Register of Trials, and PsycINFO

## LoE

### **Studies of treatment and prevention**

|          |   |
|----------|---|
| Level 1A | <p>Systematic overview or meta-analysis of high-quality RCTs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Comprehensive search for evidence</li> <li>b) Authors avoided bias in selecting articles for inclusion</li> <li>c) Authors assessed each article for validity</li> <li>d) Reports clear conclusions that are supported by the data and appropriate analyses</li> </ul> <p>OR</p> <p>Appropriately designed RCT with adequate power to answer the question posed by the investigators</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Patients were randomly allocated to treatment groups</li> <li>b) Follow up at least 80% complete</li> <li>c) Patients and investigators were blinded to the treatment*</li> <li>d) Patients were analyzed in the treatment groups to which they were assigned</li> <li>e) The sample size was large enough to detect the outcome of interest</li> </ul> |
| Level 1B | Non-randomized clinical trial or cohort study with indisputable results   |
| Level 2  | RCT or systematic overview that does not meet Level 1 criteria  |
| Level 3  | Non-randomized clinical trial or cohort study; systematic overview or meta-analysis of level 3 studies  |
| Level 4  | Other   |

## GoR

**Table 2**

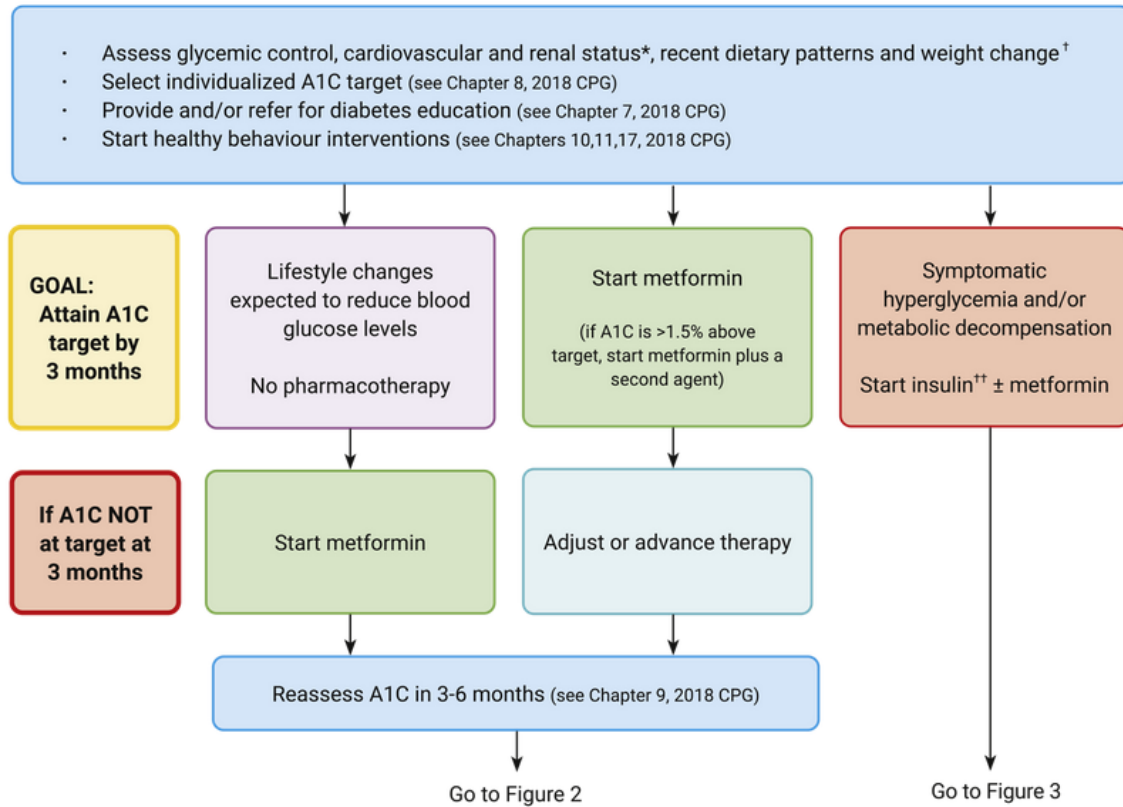
Criteria for assigning grades of recommendations for clinical practice

| Grade   | Criteria                                      |
|---------|---|
| Grade A | The best evidence was at Level 1              |
| Grade B | The best evidence was at Level 2              |
| Grade C | The best evidence was at Level 3              |
| Grade D | The best evidence was at Level 4 or consensus |

## Recommendations

**Figure 1**

At diagnosis of type 2 diabetes.



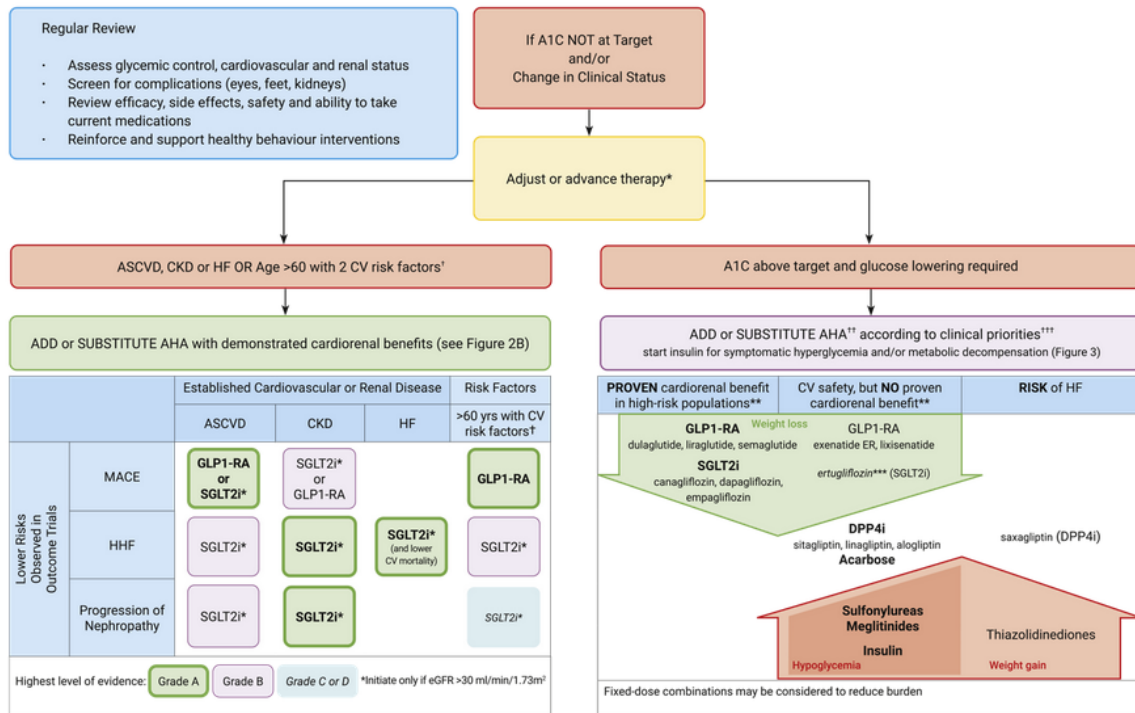
\* In individuals with atherosclerotic cardiovascular disease, history of heart failure (with reduced ejection fraction) or chronic kidney disease, agents with cardiorenal benefits (Figures 2A and 2B) may be considered (see Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update – The User's Guide).

† Unintentional weight loss should prompt consideration of other diagnoses (e.g. type 1 diabetes or pancreatic disease).

†† Reassess need for ongoing insulin therapy once type of diabetes is established and response to health behaviour interventions is assessed.

A1C, glycated hemoglobin; CPG, clinical practice guidelines.

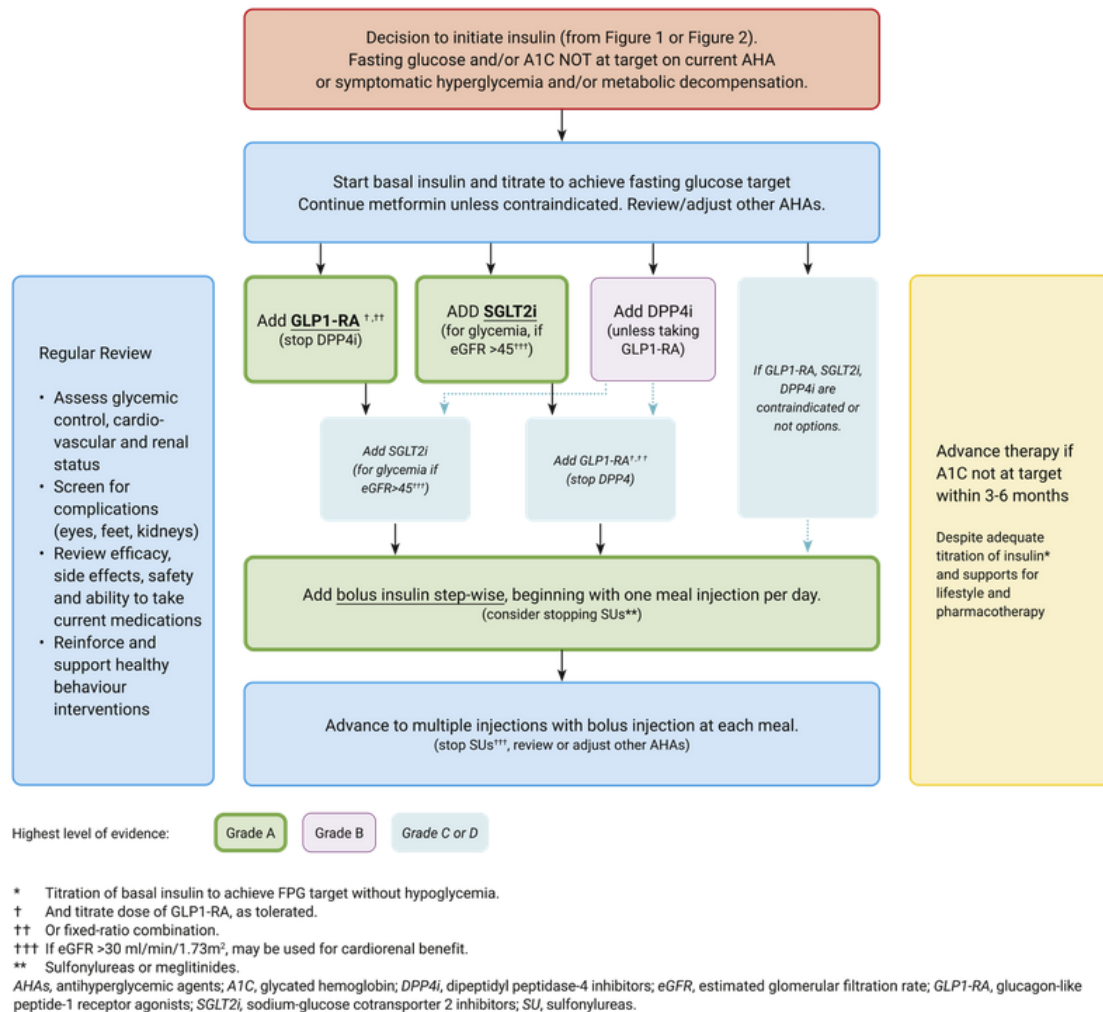
**Figure 2A**  
Reviewing, adjusting or advancing therapy in type 2 diabetes.



\* Changes in clinical status may necessitate adjustment of glycemic targets and/or deprescribing.  
<sup>†</sup> Tobacco use; dyslipidemia (use of lipid-modifying therapy or a documented untreated low-density lipoprotein (LDL)  $\geq 3.4$  mmol/L, or high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) <1.0 mmol/L for men and <1.3 mmol/L for women, or triglycerides  $\geq 2.3$  mmol/L); or hypertension (use of blood pressure drug or untreated systolic blood pressure [SBP]  $\geq 140$  mmHg or diastolic blood pressure [DBP]  $\geq 95$  mmHg).  
<sup>††</sup> All antihyperglycemic agents (AHAs) have Grade A evidence for effectiveness to reduce blood glucose levels.  
<sup>†††</sup> Consider degree of hyperglycemia, costs and coverage, renal function, comorbidity, side effect profile and potential for pregnancy.  
<sup>\*\*</sup> In CV outcome trials performed in people with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), chronic kidney disease (CKD), heart failure (HF) or at high cardiovascular (CV) risk.  
<sup>\*\*\*</sup> VERTIS (CV outcome trial for ertugliflozin) presented at American Diabetes Association (ADA) June 2020 showed noninferiority for major adverse CV events (MACE). Manuscript not published at time of writing.  
 A1C, glycated hemoglobin; DPP4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLP1-RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonists; exenatide ER, exenatide extended-release; HHF, hospitalization for heart failure; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; yrs, years.



**Figure 3**  
Starting or advancing insulin in type 2 diabetes.



### Treatment of People With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes

- 1) Healthy behaviour interventions should be initiated at type 2 diabetes diagnosis [Grade B, Level 2 (36)] and reinforced and maintained throughout. Metformin may be introduced at the time of diagnosis, in conjunction with healthy behaviour interventions [Grade D, Consensus].
- 2) If glycemic targets are not achieved within 3 months using healthy behaviour interventions alone, antihyperglycemic therapy should be added to reduce the risk of microvascular complications [Grade A, Level 1A (37)]. Metformin should usually be selected before other agents due to its low risk of hypoglycemia and weight gain [Grade A, Level 1A (26)], and long-term experience with this agent [Grade D, Consensus].
- 3) If A1C values are  $\geq 1.5\%$  above target, initiating metformin in combination with a second antihyperglycemic agent should be considered to increase the likelihood of reaching target [Grade B, Level 2 (38-40) for SGLT2i (41); for DPP4i (42,43)].
- 4) Individuals with metabolic decompensation (e.g. marked hyperglycemia, ketosis or unintentional weight loss) should receive insulin with or without metformin, until glycemic control is achieved OR type of diabetes is established [Grade D, Consensus].



### Reassessment and Monitoring

- 5) Glycemic control, cardiovascular and renal status should be reviewed regularly (at least annually). Healthy behaviour interventions should be reinforced and supported. Efficacy, side effects and adherence to existing antihyperglycemic therapy should be assessed [Grade D, Consensus].
- 6) Dose adjustments, substitutions and/or addition of antihyperglycemic medications should be made in order to maintain A1C or attain target A1C within 3 to 6 months [Grade D, Consensus].
- 7) If glycemic targets are not achieved with existing antihyperglycemic medication(s), or the individual's clinical status changes, other classes of agents should be used (either by addition or replacement) to reduce cardiorenal outcomes and/or improve glycemic control; or glycemic targets should be reassessed [Grade D, Consensus].
- 8) For adults with type 2 diabetes with metabolic decompensation (e.g. marked or symptomatic hyperglycemia, ketosis or unintentional weight loss), insulin should be used (see #12-16, below) [Grade D, Consensus].

### Advancement or Adjustment of Treatment in People With Type 2 Diabetes

- 9) In adults with type 2 diabetes WITH atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), HF and/or CKD, treatment should include agents from the following classes with demonstrated CV or renal benefits (see Figures 2A).
  - a) In adults with type 2 diabetes and ASCVD, a GLP1-RA or SGLT2i with CV or renal benefit should be used to reduce the risk of:
    - i) MACE [Grade A, Level 1A (6,10) for liraglutide and dulaglutide; Grade B, Level 2 for subcutaneous semaglutide (7); Grade A, Level 1A (12) for empagliflozin; Grade B, Level 2 (15) for canagliflozin].
    - ii) HHF [Grade B, Level 2 (12,15,17) for empagliflozin, canagliflozin and dapagliflozin].
    - iii) Progression of nephropathy [Grade B, Level 2 (44,15,17) for empagliflozin, canagliflozin and dapagliflozin].
  - b) In adults with type 2 diabetes and a history of HF (reduced ejection fraction <40%):
    - i) An SGLT2i should be used to reduce the risk of HHF or CV death, if the eGFR is >30 mL/min/ 1.73m<sup>2</sup> [Grade A, Level 1A (19) for dapagliflozin; Grade A, Level 1 (18) for empagliflozin and canagliflozin].
    - ii) TZD and saxagliptin should be avoided due to their higher risk of HF [Grade A, Level 1A (21,45,46)].
  - c) In adults with type 2 diabetes and CKD and an estimated eGFR >30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>:
    - i) An SGLT2i should be used to reduce the risk of: (1) Progression of nephropathy [Grade A, Level 1A (16) for canagliflozin; Grade A, Level 1 (18) for empagliflozin and dapagliflozin]. (2) HHF [Grade A, Level 1 (18) for canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin]. (3) MACE [Grade B, Level 2 for canagliflozin (16), Grade C, Level 3 (12) for empagliflozin].
    - ii) A GLP1-RA may be considered to reduce the risk of MACE (Grade B, Level 2 (6,7) for liraglutide and semaglutide).
- 10) In adults with type 2 diabetes requiring treatment advancement or adjustment to improve glycemic control, the choice of antihyperglycemic medication should be individualized according to clinical priorities (see Figure 2A) [Grade B, Level 2 (26)].

- a) In adults with type 2 diabetes aged 60 years or older with at least 2 CV risk factors, inclusion of the following classes in glycemic management should be considered:
  - i) A GLP1-RA with proven CV outcome benefit to reduce the risk of MACE [Grade A, Level 1A (10) for dulaglutide; Grade B, Level 2 (6) for liraglutide and Grade C, Level 2 (7) subcutaneous semaglutide]; OR
  - ii) An SGLT2i with proven cardiorenal outcome benefit if estimated GFR is >30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> to reduce the risk of (1) HHF [Grade B Level 2 (15,17) for dapagliflozin and canagliflozin]. (2) Progression of nephropathy [Grade C, Level 3 (15,17) for canagliflozin and dapagliflozin].
- b) If reducing risk of hypoglycemia is a priority: Incretin agents (DPP4i or GLP1-RA), SGLT2i, acarbose and/or pioglitazone should be considered as add-on medication to improve glycemic control with a lower risk of hypoglycemia than other agents [Grade A, Level 1A (26,28,29,47,48,49,74)].
- c) If weight loss is a priority: A GLP1-RA and/or SGLT2i should be considered as add-on medication to improve glycemic control with more weight loss than other agents [Grade A, Level 1A (26,28,29,30,47,48,49)].

#### Initiating Insulin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes

- 11) In people not achieving glycemic targets on existing noninsulin antihyperglycemic medication(s), the addition of a basal insulin regimen should be considered over premixed insulin or bolus-only regimens, if lower risk of hypoglycemia and/or preventing weight gain are priorities [Grade B, Level 2 (50)].
- 12) In adults with type 2 diabetes treated with basal insulin therapy, if minimizing risk of hypoglycemia is a priority:
  - a) Long-acting insulin analogues (insulin glargine U-100, glargine U-300, detemir, degludec) should be considered over NPH insulin to reduce the risk of nocturnal and symptomatic hypoglycemia [Grade A, Level 1A (51-56)].
  - b) Insulin degludec or insulin glargine U-300 (57) may be considered over insulin glargine U-100 to reduce overall and nocturnal hypoglycemia [Grade B, Level 2 for individuals with >1 risk factor for hypoglycemia (58,59)]; [Grade C, Level 3 for other individuals without risk factors for hypoglycemia (56)]; and severe hypoglycemia in patients at high CV risk [Grade C, Level 3 (60)]

#### Treatment Advancement or Adjustment for People With Type 2 Diabetes Treated With Insulin

- 13) In adults with type 2 diabetes receiving insulin, doses should be adjusted and/or additional antihyperglycemic medication(s) should be added if glycemic targets are not achieved [Grade D, Consensus].
  - a) A GLP1-RA should be considered as add-on therapy [Grade A, Level 1A (61,62)], before initiating bolus insulin or intensifying insulin to improve glycemic control with potential benefits of weight loss and lower hypoglycemia risk compared to single or multiple bolus insulin injections [Grade A, Level 1A (63-71)].
  - b) An SGLT2i should be considered as add-on therapy to improve glycemic control with potential benefits of weight loss and lower hypoglycemia risk compared to additional insulin [Grade A, Level 1A (72-74)].
  - c) A DPP4i may be considered as add-on therapy to improve glycemic control with potential benefits of less weight gain and lower hypoglycemia risk compared to additional insulin [Grade B, Level 2 (72,75-77)].

- 14) When bolus insulin is added to antihyperglycemic agents, rapid-acting analogues may be considered over shortacting (regular) insulin for greater improvement in glycemic control [Grade B, Level 2 (78,79) for aspart].
- 15) Bolus insulin may be initiated using a stepwise approach (starting with 1 injection at 1 meal and additional mealtime injections as needed) to achieve similar A1C reduction with lower hypoglycemia risk compared to initiating bolus injections at every meal [Grade B, Level 2 (80)].

#### Safety Considerations for Pharmacotherapy of Type 2 Diabetes

- 16) All individuals with type 2 diabetes currently using or starting therapy with insulin or insulin secretagogues should be counselled about the prevention, recognition and treatment of hypoglycemia [Grade D, Consensus].
- 17) Pharmacotherapy may need to be temporarily adjusted during acute illness or around the time of some investigations:
  - a) Metformin and SGLT2i should be temporarily withheld during acute illnesses associated with risk for dehydration or procedures associated with high risk of acute kidney injury [Grade D, Consensus]
  - b) Insulin and insulin secretagogue doses should be decreased or held to reduce risk for hypoglycemia if oral intake is reduced [Grade D, Consensus].
- 18) SGLT2i should be temporarily withheld prior to major surgical procedures and during acute infections and serious illness to reduce the risk of ketoacidosis [Grade D, Consensus]. Particular caution should be paid to this risk in people following low-carbohydrate eating patterns (81) or with suspected insulin deficiency [Grade D, Consensus].

#### Referenzen aus Leitlinien

6. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311e22.
7. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834e44.
10. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): A doubleblind,randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2019;394:121e30.
12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117e28.
15. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644e57.
17. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al; Declare-Timi Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380: 347e57.
18. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet* 2019;393:31e9.
19. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al; the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995e2008.
26. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:740e51.
28. Mishriky BM, Cummings DM, Tanenberg RJ. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;109:378e88.
29. Foroutan N, Muratov S, Levine M. Safety and efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors vs sulfonylurea in metformin-based combination therapy for type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Clin Invest Med* 2016; 39:E48e62.

30. Andreadis P, Karagiannis T, Malandris K, et al. Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019; 20:2255e63.
36. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, et al. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *JAMA* 2012;308: 2489e96.
37. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837e53.
38. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, et al. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:410e7.
39. Rosenstock J, Chuck L, Gonzalez-Ortiz M, et al. Initial combination therapy with canagliflozin plus metformin versus each component as monotherapy for drug naive type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:353e62.
40. Gao W, Dong J, Liu J, et al. Efficacy and safety of initial combination of DPP-IV inhibitors and metformin versus metformin monotherapy in type 2 diabetes: A systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16:179e85.
41. Milder TY, Stocker SL, Shaheed CA, et al. Combination therapy with an SGLT2 inhibitor as initial treatment for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2019;8:45.
42. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): A 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *The Lancet* 2019;394:1519e29.
43. Frias JP, Zimmer Z, Lam RLH, et al. Double-blind, randomized clinical trial assessing the efficacy and safety of early initiation of sitagliptin during metformin uptitration in the treatment of patients with type 2 diabetes: The CompoSIT-M study. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:1128e35.
44. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323e34.
45. Wallach JD, Wang K, Zhang AD, et al. Updating insights into rosiglitazone and cardiovascular risk through shared data: Individual patient and summary level meta-analyses. *BMJ* 2020;368:l7078.
46. Zhu J, Yu X, Zheng Y, et al. Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: An umbrella review and evidence map. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:192e205.
47. Liu SC, Tu YK, Chien MN, et al. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012;14: 810e20.
48. Zhou JB, Bai L, Wang Y, et al. The benefits and risks of DPP4-inhibitors vs. sulphonylureas for patients with type 2 diabetes: Accumulated evidence from randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2016;70:132e41.
49. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, et al. Choice of therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulphonylurea: A systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med* 2012;6:e62e74.
50. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736e47.
51. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: A 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care* 2012;35:2464e71.
52. Singh SR, Ahmad F, Lal A, et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: A meta-analysis. *CMAJ* 2009;180: 385e97.
53. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD005613.
54. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:184e9.
55. Rys P, Wojciechowski P, Rogoz-Sitek A, et al. Systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2015;52: 649e62.
56. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: A preplanned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:175e84.
57. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 units/mL versus insulin degludec 100 units/mL in insulin-naive type 2 diabetes: The randomized head-to-head BRIGHT trial. *Diabetes Care* 2018;41:2147e54.
58. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:45e56.

59. Heller SR, DeVries JH, Wysham C, et al. Lower rates of hypoglycaemia in older individuals with type 2 diabetes using insulin degludec versus insulin glargine U100: Results from SWITCH 2. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:1634e41.
60. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:723e32.
61. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2011;154:103e12.
62. Ahmann A, Rodbard HW, Rosenstock J, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1056e64.
63. Mathieu C, Rodbard HW, Cariou B, et al. A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-ON). *Diabetes Obes Metab* 2014;16:636e44.
64. Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M, et al. Prandial options to advance basal insulin glargine therapy: Testing lixisenatide plus basal insulin versus insulin glulisine either as basal-plus or basal-bolus in type 2 diabetes: The GetGoal Duo-2 Trial. *Diabetes Care* 2016;39:1318e28.
65. Eng C, Kramer CK, Zinman B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2228e34.
66. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, et al. Insulin and Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist Combination Therapy in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care* 2017;40:614e24.
67. Wysham CH, Lin J, Kuritzky L. Safety and efficacy of a glucagon-like peptide-1 receptor agonist added to basal insulin therapy versus basal insulin with or without a rapid-acting insulin in patients with type 2 diabetes: Results of a meta-analysis. *Postgraduate Medicine* 2017;129:436e45.
68. Pozzilli P, Norwood P, Jodar E, et al. Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9). *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1024e31.
69. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, et al. Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): A randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:2291e301.
70. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): A randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:355e66.
71. Billings LK, Doshi A, Gouet D, et al. Efficacy and safety of IDegLira versus basalbolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: DUAL VII randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018;41:1009e16.
72. Min SH, Yoon JH, Hahn S, et al. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review with indirect comparison meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;33: e2818.
73. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:1815e23.
74. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: Efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:124e36.
75. Zinman B, Ahren B, Neubacher D, et al. Efficacy and cardiovascular safety of linagliptin as an add-on to insulin in type 2 diabetes: A pooled comprehensive post hoc analysis. *Can J Diabetes* 2016;40:50e7.
76. Kesavadev J, Sadasivan Pillai Pradeep Babu, Shankar A, et al. Sitagliptin 100 mg vs glimepiride 1-3 mg as an add-on to insulin and metformin in type 2 diabetes (SWIM). *Endocrine Connections* 2017;6:748e57.
77. Ledesma G, Umpierrez GE, Morley JE, et al. Efficacy and safety of linagliptin to improve glucose control in older people with type 2 diabetes on stable insulin therapy: A randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2019;21: 2465e73.
78. Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:53e9.
79. Bowering K, Case C, Harvey J, et al. Faster aspart versus insulin sspart as part of a basal-bolus regimen in inadequately controlled type 2 diabetes: The onset 2 trial. *Diabetes Care* 2017;40:951e7.
80. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, et al. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basalbolus therapy (FullSTEP Study): A randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:30e7.
81. Diabetes Canada position statement on low-carbohydrate diets for adults with diabetes: A rapid review. *Can J Diabetes* 2020;44:295e9.



---

## **World Health Organization (WHO), 2018 [106].**

Guidelines on second-and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

- To consider the use of DPP-4 inhibitors, SGLT-2 inhibitors, and TZDs as second- and third-line treatment after metformin and sulfonylurea for controlling hyperglycaemia in type 2 diabetes in non-pregnant adults, including whether these oral agents are preferable to insulin.
- To provide guidance regarding the use of insulin analogues for type 1 and type 2 diabetes.
- The scope has been limited to agents for glycaemic control because that field is a dynamic one and has seen more change in evidence and practice in recent years than have other aspects of diabetes management
- Evidence-based protocols for managing diabetes in primary health care, including managing CVD risk and screening for complications, are available in the WHO PEN 2013 and are not repeated in this guideline.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
  - Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
  - Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
  - Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft zu;
  - Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
  - Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu.
- 
- Update of the WHO PEN recommendations on the choice of second- and third-line treatment for type 2 diabetes based
  - WHO established three groups: WHO Guideline Steering Group, Guidelines Development Group and external Peer Review Group
  - developed in accordance with the WHO Handbook for Guideline Development. In brief, the WHO Steering Group, in collaboration with the Guideline Development Group developed key questions and rated outcomes to identify those critical for the guideline development
  - SR of the evidence were used to build Summary of Findings tables according GRADE
  - Outcome rating for recommendations: development of outcome lists, then rating of the Guideline Group if it is critical (rated 7-9), important (rated 4-6) or not important (rated 1-3)
  - SR identified in literature search assessment with AMSTAR
  - Deciding upon recommendations at Guideline Group met in Geneva in March 2017 on basis of evidence-to-decision tables incorporating Systematic reviews and GRADE tables

#### Recherche/Suchzeitraum:

- In Pubmed from 2006.

- Es existiert nur ein Datum für den Beginn des Suchzeitraums. Das Ende ist ausschließlich mit „current“ angegeben. Aus den eingeschlossenen Dokumenten kann auf das Jahr 2016 geschlossen werden.

### LoE

The following levels of assessment of the evidence were used in the GRADE profiles:

| Evidence level   | Rationale   |
|------------------|---|
| High<br>⊕⊕⊕⊕     | Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.                               |
| Moderate<br>⊕⊕⊕○ | Further research is likely to have an important impact on our confidence in the effect and may change the estimate. |
| Low<br>⊕⊕○○      | Further research is very likely to have an impact on the estimate of effect and is likely to change the estimate.   |
| Very low<br>⊕○○○ | Any estimate of effect is very uncertain.   |

### GoR

The recommendations in these guidelines were graded into two categories:

- **A strong recommendation** is one for which the Guideline Group was confident that the desirable effects of adhering to the recommendation outweigh the undesirable effects.
- **A weak or conditional recommendation** is one for which the Guideline Group concluded that the desirable effects of adhering to the recommendation probably outweigh the undesirable effects, but the Guideline Group was not confident about these trade-offs.

### **Empfehlungen:**

#### Hypoglycaemic agents for second-line treatment in type 2 diabetes

- Give a sulfonylurea to patients with type 2 diabetes who do not achieve glycaemic control with metformin alone or who have contraindications to metformin (strong recommendation, moderate quality evidence)
- Remarks: Glibenclamide should be avoided in patients aged 60 years and older. Sulfonylureas with a better safety record for hypoglycaemia (e.g. gliclazide) are preferred in patients for whom hypoglycaemia is a concern (people who are at risk of falls, people who have impaired awareness of hypoglycaemia, people who live alone, people who drive or operate machinery as part of their job).
- The WHO PEN protocol recommends a target fasting blood glucose of <7 mmol/L (126 mg/dl). However, an individualized approach is encouraged in setting the patient's target level for glycaemic control, taking into account their comorbidities, risks from medication side-effects and their likely benefit from tight glycaemic control in view of life expectancy.

The evidence summary for second-line treatment intensification (adding medicines to metformin) was obtained from the systematic review and network meta-analysis carried out by the Methods and Applications Group for Indirect Treatment Comparisons (MAGIC) for the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) (6). The systematic review included 166 Randomized Controlled Trials (RCTs) that reported at least one of the outcomes of interest. The network meta-analysis included sulfonylureas, DPP-4 inhibitors, SGLT-2 inhibitors, TZDs and basal insulins, as well as bolus insulins, biphasic insulins, meglitinides, alpha-glucosidase inhibitors, and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) agonists (which were not of interest to the guidelines).

All evaluated hypoglycaemic agents added to metformin performed similarly in lowering HbA1c compared to placebo. DPP-4 inhibitors performed less well compared to sulfonylurea (mean difference 0.12%, 95% CI: 0.01, 0.24) and TZD (mean difference 0.19%, 95% CI: 0.05, 0.33). There was lower risk of severe hypoglycaemia with DPP-4 inhibitors (OR 0.14, 95% CI: 0.07, 0.26) and SGLT-2 inhibitors (OR 0.09, 95% CI: 0.02, 0.44) compared to sulfonylurea. DPP-4 inhibitors and SGLT-2 inhibitors were associated with weight loss, while TZDs and basal insulin were associated with weight gain. Evidence on quality of life and microvascular complications was not available. There were no significant differences for CVD incidence (myocardial infarction (MI) or stroke) or CVD mortality, but the network meta-analysis (NMA) model was not robust (very few events and a large number of trials with no events). In a separate analysis of patients at high risk of CVD, there was no significant difference in CVD mortality.

### Hypoglycaemic agents for third-line treatment in type 2 diabetes

- Introduce human insulin treatment to patients with type 2 diabetes who do not achieve glycaemic control with metformin and/or sulfonylurea (strong recommendation, very low-quality evidence)
- If insulin is unsuitable, a DPP-4 inhibitor, SGLT-2 inhibitor or a TZD may be added (weak recommendation, very low-quality evidence)

Remark: Insulin treatment could be unsuitable when circumstances make its use difficult (e.g. persons who live alone and are dependent on others to inject them with insulin).

The evidence summary for third line treatment (medicines added to metformin and sulfonylurea) was obtained from a systematic review and network meta-analysis that was published in 2016 (12). Five trials evaluated triple therapy. The network meta-analysis included DPP-4 inhibitors, SGLT-2 inhibitors, TZDs, basal insulin (medicines of interest to this guideline) as well as meglitinides, alpha-glucosidase inhibitors, GLP-1 agonists, and basal-bolus insulin (medicines not of interest for these guidelines).

All drug classes lowered HbA1c to a similar extent. TZDs (mean difference: -0.86%, 95% CI: -0.25, -1.48) and basal insulin (mean difference: -0.86%, 95% CI: -0.18, -1.55) were the only two medicines that performed significantly better than placebo in lowering HbA1c. DPP-4 inhibitors (mean difference: -0.23kg, 95% CI: -0.46, 0.00) and SGLT-2 inhibitors (mean difference: -0.33kg, 95% CI: -0.59, -0.07) were associated with a lower body weight compared to TZDs. There were very few events of CVD mortality and no significant differences between treatments. Insufficient observations were available to generate evidence networks for CVD incidence. There were no data for the critical outcomes severe hypoglycaemia and quality of life.

### Insulin

- Use human insulin to control blood glucose levels in adults with type 1 diabetes, and in adults with type 2 diabetes for whom insulin is indicated (strong recommendation, low-quality evidence)

Remark: Recommendation 4 covers both short-acting (regular human insulin – RHI) and intermediate-acting human insulin (NPH insulin). The recommendation is strong because evidence of better effectiveness of insulin analogues is lacking and human insulin has a better resource-use profile.

- Consider long-acting insulin analogues to control blood glucose levels in adults with type 1 or type 2 diabetes who have frequent severe hypoglycaemia with human insulin (weak recommendation, moderate-quality evidence for severe hypoglycaemia)

Remark: Recommendation 5 is a weak recommendation reflecting the lack of, or very low-quality, evidence for any of the long-term outcomes such as chronic diabetes complications and mortality, and the considerable higher costs for long-acting insulin analogues compared to intermediate-acting human insulin.

Summary of the evidence:

[...] The third systematic review evaluated long-acting insulin analogues versus NPH insulin for type 2 diabetes (42)



6. New drugs for type 2 diabetes: second-line therapy – science report. CADTH Therapeutic Review. 2017;4:1b ([https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0012\\_T2D\\_Science\\_Report.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0012_T2D_Science_Report.pdf), accessed 5 December 2017).
11. Tricco C, Ashoor HM, Antony J, et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *British Medical Journal*. 2014;349:g5459.
12. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with Type 2 Diabetes. A meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(3):313–324.
13. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Berghold A, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;(6):CD012161.
42. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzer TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;(2):CD005613.

---

## **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2017 [98].**

### Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

In adults with type 2 diabetes what is the evidence that

- metformin or sulphonylureas,
- alpha-glucosidase inhibitors or thiazolidinediones,
- DPP-4 inhibitors or GLP-1 receptor agonists,
- SGLT2 inhibitors or
- insulin

affect mortality, cardiovascular morbidity and mortality, microvascular morbidity, HbA1c, weight, hypoglycaemia and other adverse events?

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
  - Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
  - Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
  - Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft teilweise zu (keine formalen Konsensusprozesse beschrieben, aber Begutachtungsverfahren durch unabhängige externe Experten);
  - Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft zu;
  - Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu.
- 
- rapid systematic literature review based on a series of structured key questions
  - AHRQ reviews plus NICE guidelines plus systematic review of primary literature
  - SIGN methodological checklists used for critical appraisal, specialist review, public consultation
  - members declare all financial interests, whether direct or indirect

### Recherche/Suchzeitraum:

- 2011-2016
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), National Institute for Health Research-Health Technology Assessment (NIHR-HTA), Medline, Medline In-Process, Embase and the Cochrane Library

### LoE/GoR

| KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND RECOMMENDATIONS   |   |
|--|---|
| LEVELS OF EVIDENCE   |   |
| 1 <sup>++</sup>  | High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias  |
| 1 <sup>+</sup>   | Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias   |
| 1 <sup>-</sup>   | Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias   |
|  | High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies   |
| 2 <sup>++</sup>  | High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal  |
| 2 <sup>+</sup>   | Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal   |
| 2 <sup>-</sup>   | Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal   |
| 3  | Non-analytic studies, eg case reports, case series  |
| 4  | Expert opinion  |
| RECOMMENDATIONS  |   |
| Some recommendations can be made with more certainty than others. The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the 'strength' of the recommendation).  |   |
| The 'strength' of a recommendation takes into account the quality (level) of the evidence. Although higher-quality evidence is more likely to be associated with strong recommendations than lower-quality evidence, a particular level of quality does not automatically lead to a particular strength of recommendation. |   |
| Other factors that are taken into account when forming recommendations include: relevance to the NHS in Scotland; applicability of published evidence to the target population; consistency of the body of evidence, and the balance of benefits and harms of the options.   |   |
| R  | For 'strong' recommendations on interventions that 'should' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more good than harm. For 'strong' recommendations on interventions that 'should not' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more harm than good. |
| R  | For 'conditional' recommendations on interventions that should be 'considered', the guideline development group is confident that the intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention is therefore more likely to vary depending on a person's values and preferences, and so the healthcare professional should spend more time discussing the options with the patient.  |
| GOOD-PRACTICE POINTS   |   |
| ✓  | Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.  |

### Sonstige methodische Hinweise

- no process of consensus described

#### **4 Metformin**

- R: Metformin should be considered as the first-line oral treatment option for people with type 2 diabetes. (GoR conditional)

#### **5 Sulphonylureas**

- R: Sulphonylureas should be considered as first-line oral agents in people who are intolerant of, or have contraindications to metformin. (GoR conditional)
- R: Sulphonylureas should be considered as add-on second-line treatment to other oral therapies and may be useful in triple oral therapy. (GoR conditional)

- Sulphonylurea therapy is associated with hypoglycaemia (caution should be taken in the elderly) and weight gain.

## 6 Thiazolidinediones

### 6.1 PIOGLITAZONE

- R: Pioglitazone should be considered, usually as dual or triple therapy, for lowering HbA1c. (GoR conditional)
- R: Pioglitazone should not be used in patients with heart failure. (GoR strong)
- R: The risk of fracture should be considered during long-term use of pioglitazone. (GoR conditional)
- Patients prescribed pioglitazone should be made aware of the increased risk of peripheral oedema, heart failure, weight gain, bladder cancer and fractures.

### 6.2 ROSIGLITAZONE

In September 2010 the European Medicines Agency (EMA) completed a review of rosiglitazone containing medicines at the request of the European Commission, following reports of an increase in the risk of cardiovascular problems with rosiglitazone. The Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) concluded that the benefits of rosiglitazone did not outweigh its risks, and that the marketing authorisation for all rosiglitazone-containing medicines should be suspended across the European Union (EU). The marketing authorisation for Avandia (rosiglitazone) in the EU was suspended on 11 July 2015 when the holder of the MA decided not to apply for a renewal. Further information can be found on the EMA website ([www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2016/06/WC500208350.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2016/06/WC500208350.pdf)).

In February 2011 the U.S. Food and Drug Administration (FDA) notified the public that information on the cardiovascular risks of rosiglitazone has been added to the physician labelling and patient Medication Guide. Following re-evaluation of contemporary evidence on the cardiovascular safety of rosiglitazone, restrictions on its use were reduced in 2013 and, ultimately, removed in 2015. From December 2015, distribution of rosiglitazone-containing medicines is no longer restricted in the USA. Further details are available on the FDA website ([www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm376389.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm376389.htm)).

## 7 Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors

- R: DPP-4 inhibitors should be considered, usually as dual or triple therapy, for lowering HbA1c. (GoR conditional)

## 8 Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors

- R: SGLT2 inhibitors should be considered as an add-on therapy to metformin in people with type 2 diabetes. (GoR conditional)
- R: In individuals with type 2 diabetes and established cardiovascular disease, SGLT2 inhibitors with proven cardiovascular benefit (currently empagliflozin and canagliflozin) should be considered. (GoR conditional)

## 9 Glucagon-like peptide-1 receptor agonists

- R: GLP-1 receptor agonist therapy should be considered in people with a body mass index of  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (or ethnicity-adjusted equivalent) in combination with oral glucose-lowering drugs or basal insulin (or both) as third- or fourth-line treatment, when adequate glycaemic control has not been achieved with these drugs.

- R: GLP-1 receptor agonist therapy should be considered as an alternative to insulin in people for whom treatment with combinations of oral glucose-lowering drugs has been inadequate. (GoR conditional)
- R: For individuals with type 2 diabetes and established cardiovascular disease, GLP-1 receptor agonist therapies with proven cardiovascular benefit (currently liraglutide) should be considered. (GoR conditional)

## 10 Insulin

### 10.1 CONTINUING ORAL AGENTS WHEN INITIATING BASAL INSULIN

- R: Oral metformin therapy should be continued when insulin therapy is initiated to maintain or improve glycaemic control. (GoR strong)

Consider stopping or reducing sulphonylurea therapy when insulin therapy is initiated. The benefits and risks of continuing other glucose-lowering agents should also be reviewed at this time on an individualised basis.

### 10.2 CHOOSING BASAL INSULIN

- R: Once-daily bedtime NPH insulin should be used when adding insulin to metformin. (GoR strong) Basal insulin analogues should be considered according to hypoglycaemia risk, for example in those who suffer from recurrent episodes of hypoglycaemia or require assistance with insulin injections. (GoR conditional)

Careful clinical judgement must be applied to ensure insulin therapy is not delayed inappropriately.

### 10.3 INSULIN INITIATION AND INTENSIFICATION

- R: When commencing insulin therapy, bedtime basal insulin should be initiated and the dose titrated against morning (fasting) glucose. (GoR strong) If the HbA1c level does not reach target then addition of prandial insulin should be considered. (GoR conditional)

#### 10.3.1 INTENSIFYING WITH PREMIXED PREPARATIONS

Aim to optimise insulin dose and regimen to achieve target glycaemia while minimising the risk of hypoglycaemia and weight gain.

#### 10.3.2 INTENSIFYING WITH RAPID-ACTING INSULIN ANALOGUES VERSUS HUMAN INSULIN

- R: Soluble human insulin or rapid-acting insulin analogues can be used when intensifying insulin regimens to improve or maintain glycaemic control. (GoR conditional)

---

### Qaseem A et al., 2017 [96].

*American College of Physicians (ACP)*

Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians

#### Leitlinienorganisation/Fragestellung

The purpose of this ACP guideline is to present the updated evidence regarding the oral pharmacologic treatment of (all adults with) type 2 diabetes; it replaces the 2012 ACP guideline on the same topic.

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – trifft nicht zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – trifft teilweise zu (Evidenzverknüpfung nur indirekt);

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – trifft zu.
  - Systematic AHRQ literature review (5) based on a series of key questions, systematic review of primary literature
  - Jadad and Downs and Black methodological checklists used for critical appraisal
  - Meta-analysis conducted if feasible, peer review, public consultation, all financial interests of the members discussed and managed
5. Bolen S, et al. Diabetes Medications for Adults with Type 2 Diabetes: An Update. Comparative Effectiveness Review no. 173. (Prepared by the Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under contract no. 290-2012-00007-I.) Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2016.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- April 2009 through March 2015 and updated through December 2015
- MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials

#### LoE/GoR

*Table 1. The American College of Physicians' Guideline Grading System\**

| Quality of Evidence                                      | Strength of Recommendation   |  |
|--|--|--|
|  | Benefits Clearly Outweigh Risks and Burden or Risks and Burden Clearly Outweigh Benefits | Benefits Finely Balanced With Risks and Burden |
| High   | Strong   | Weak   |
| Moderate   | Strong   | Weak   |
| Low  | Strong   | Weak   |
| Insufficient evidence to determine net benefits or risks |  |  |

\* Adopted from the classification developed by the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) workgroup.

#### Sonstige methodische Hinweise

- no process of consensus described

#### Recommendation 1:

ACP recommends that clinicians prescribe metformin to patients with type 2 diabetes when pharmacologic therapy is needed to improve glycemic control. (Grade: strong recommendation; moderate-quality evidence)

#### Recommendation 2:

ACP recommends that clinicians consider adding a sulfonylurea, a thiazolidinedione, an SGLT-2 inhibitor, or a DPP-4 inhibitor to metformin to improve glycemic control when a second oral therapy is considered. (Grade: weak recommendation; moderate-quality evidence.) ACP recommends that clinicians and patients select among medications after discussing benefits, adverse effects, and costs.

Table 1 contain further details about the comparative effectiveness and safety evidence.

**Appendix Table 1. Summary of Clinical Outcomes for Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus**

| Intervention*, by Outcome  | Strength of Evidence | Studies, n | Summary†   |
|--|----------------------|------------|--|
| <b>All-cause mortality</b>   |                      |            |  |
| Monotherapy vs. monotherapy  |                      |            |  |
| Metformin vs. pioglitazone   | Low                  | 5          | Neither treatment favored for short-term mortality   |
| Metformin vs. rosiglitazone  | Low                  | 4          | Metformin favored  |
| Metformin vs. SU (shorter-duration studies)                                  | Low                  | 4          | Neither favored for short-term mortality   |
| Metformin vs. SU (longer-duration studies)                                   | Low                  | 9          | Metformin favored for long-term mortality  |
| Metformin vs. DPP-4 inhibitors   | Low                  | 6          | Neither treatment favored for short-term mortality   |
| Metformin vs. SGLT-2 inhibitors  | Low                  | 4          | Neither treatment favored  |
| Pioglitazone vs. DPP-4 inhibitors  | Low                  | 2          | Neither treatment favored  |
| SU vs. DPP-4 inhibitors  | Low                  | 1          | DPP-4 inhibitors favored for short-term mortality  |
| Metformin vs. metformin combination  |                      |            |  |
| Metformin vs. metformin + rosiglitazone                                      | Low                  | 6          | Metformin monotherapy favored; OR, 2.51 (95% CI, 0.66-9.52) ‡  |
| Metformin vs. metformin + SU   | Low                  | 5          | Neither treatment favored for short-term mortality   |
| Metformin vs. metformin + DPP-4 inhibitors (<2 y)                            | Low                  | 14         | Neither treatment favored for short-term mortality   |
| Metformin vs. metformin + SGLT-2 inhibitors (shorter duration)               | Low                  | 6          | Neither treatment favored for short-term mortality   |
| Metformin vs. metformin + SGLT-2 inhibitors (long-duration studies)          | Low                  | 2          | Neither treatment favored  |
| Combination vs. combination  |                      |            |  |
| Metformin + rosiglitazone vs. metformin + SU                                 | Low                  | 3          | Neither treatment favored for short-term mortality   |
| Metformin + SU vs. metformin + DPP-4 inhibitors (longer duration)            | Low                  | 6          | Metformin + DPP-4 inhibitors favored for long-term mortality; OR, 0.64 (CI, 0.27-1.52) ‡                                       |
| Metformin + SU vs. metformin + SGLT-2 inhibitors (longer duration)           | Low                  | 3          | Neither treatment favored for long-term mortality  |
| Metformin + DPP-4 inhibitors vs. metformin + SGLT-2 inhibitors               | Low                  | 2          | Neither favored for short-term mortality   |
| <b>Cardiovascular mortality</b>  |                      |            |  |
| Monotherapy vs. monotherapy  |                      |            |  |
| Metformin vs. pioglitazone   | Low                  | 2          | Neither treatment favored  |
| Metformin vs. rosiglitazone  | Low                  | 1          | Neither treatment favored  |
| Metformin vs. SU (longer-duration studies)                                   | Moderate§            | 5          | Metformin favored; range in RR from RCTs, 0.6-0.7; adjusted HR from observational studies, 0.6-0.9                             |
| Metformin vs. DPP-4 inhibitors   | Low                  | 3          | DPP-4 inhibitors favored for short-term mortality  |
| Rosiglitazone vs. SU (longer-duration studies)                               | Low                  | 1          | Rosiglitazone favored  |
| Metformin vs. metformin combination  |                      |            |  |
| Metformin vs. metformin + rosiglitazone                                      | Low                  | 5          | Metformin favored for short-term mortality   |
| Metformin vs. metformin + DPP-4 inhibitor                                    | Low                  | 7          | Metformin + DPP-4 inhibitors favored for short-term mortality  |
| Combination vs. combination  |                      |            |  |
| Metformin + SU vs. metformin + DPP-4 inhibitors (104 wk follow-up)           | Low                  | 5          | Metformin + DPP-4 inhibitors favored for long-term CVD mortality   |
| Metformin + SU vs. metformin + SGLT-2 inhibitor (longer-duration studies)    | Low                  | 2          | Metformin + SGLT-2 inhibitors favored  |
| <b>Cardiovascular morbidity</b>  |                      |            |  |
| Monotherapy vs. monotherapy  |                      |            |  |
| Metformin vs. rosiglitazone  | Low                  | 5          | Metformin favored for long-term CVD morbidity  |
| Metformin vs. pioglitazone   | Low                  | 5          | Neither treatment favored  |
| Metformin vs. SU   | Low                  | 7          | Metformin favored for long-term CVD morbidity; range in RR from RCTs, 0.7-1.6; adjusted HR from observational studies, 0.3-0.9 |
| Rosiglitazone vs. SU   | Low                  | 4          | SU favored for long-term CVD morbidity   |
| Pioglitazone vs. SU  | Low                  | 3          | Pioglitazone favored for short-term CVD morbidity  |
| SU vs. DPP-4 inhibitors  | Low                  | 2          | DPP-4 inhibitor favored for short-term CVD morbidity   |
| Metformin vs. metformin combination  |                      |            |  |
| Metformin vs. metformin + rosiglitazone (shorter duration)                   | Low                  | 6          | Metformin favored for short-term CVD morbidity   |
| Metformin vs. metformin + SU (shorter duration)                              | Low                  | 1          | Metformin favored for short-term CVD morbidity   |
| Metformin vs. metformin + SGLT-2 inhibitor (shorter duration)                | Low                  | 1          | Metformin favored for short-term CVD   |
| Combination vs. combination  |                      |            |  |
| Metformin + pioglitazone vs. metformin + DPP-4 inhibitor (shorter duration)  | Low                  | 2          | Metformin + DPP-4 inhibitor favored for short-term cardiovascular morbidity  |
| Metformin + rosiglitazone vs. metformin + DPP-4 inhibitor (shorter duration) | Low                  | 2          | Metformin + rosiglitazone favored for short-term CVD morbidity   |
| Metformin + SU vs. metformin + DPP-4 inhibitor (long-term nonfatal MI)       | Low                  | 2          | Metformin + DPP-4 inhibitor favored for long-term nonfatal MI  |
| Metformin + SU vs. metformin + SGLT-2 inhibitor (long-term)                  | Low                  | 1          | Neither favored  |

(Continued on following page)



Appendix Table 1—Continued

| Intervention*, by Outcome  | Strength of Evidence | Studies, n | Summary†  |
|--|----------------------|------------|---|
| <b>Nephropathy</b>   |                      |            |   |
| Monotherapy vs. monotherapy  |                      |            |   |
| Metformin vs. SU (shorter-duration studies)                        | Low                  | 4          | Metformin favored                               |
| TZD vs. SU (mainly shorter-duration studies)                       | Low                  | 7          | TZD favored for short-term nephropathy outcomes |
| SU vs. DPP-4 inhibitors (shorter-duration study)                   | Low                  | 1          | Neither treatment favored                       |
| Metformin vs. metformin combination                                |                      |            |   |
| Metformin + TZD vs. metformin + SU (shorter-duration study)        | Low                  | 2          | Metformin + TZD favored                         |
| Metformin + TZD vs. metformin + DPP-4 (shorter-duration study)     | Low                  | 1          | Neither treatment favored                       |
| <b>Neuropathy</b>  |                      |            |   |
| Metformin vs. metformin + DPP-4 inhibitor (shorter-duration study) | Low                  | 1          | Metformin favored                               |
| Metformin + TZD vs. metformin + SU (shorter-duration study)        | Low                  | 1          | Neither treatment favored                       |

CVD = cardiovascular disease; DPP-4 = dipeptidyl peptidase-4; HR = hazard ratio; MI = myocardial infarction; OR = odds ratio; RCT = randomized, controlled trial; RR = relative risk; SGLT-2 = sodium-glucose cotransporter-2; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.

\* Only comparisons that were evaluated by at least 1 randomized controlled trial are listed. All other comparisons were considered to have insufficient evidence due to a lack of available evidence. Unless otherwise specified, conclusions for the clinical outcomes are short term (1 y or shorter), because few longer-duration studies evaluated this outcome.

† Unless otherwise specified, the estimates are the pooled mean between-group differences (95% CIs).

‡ Effect is not statistically significant.

§ Grade given by the evidence reviewers. The Clinical Guidelines Committee reviewed the individual studies and found the 2 trials to be underpowered, with no significant reductions in cardiovascular mortality with metformin versus sulfonylureas, and therefore considered the quality of evidence to be low.

### Harms

- Metformin: increased risk for gastrointestinal side effects
- Sulfonylureas: increased risk for hypoglycemia compared with other drugs
- Thiazolidinediones: increased risk for heart failure
- SGLT-2 inhibitors: increased genital mycotic infections

### Clinical Considerations

- Nonpharmacologic therapy includes dietary modifications, regular exercise, lifestyle modifications, and weight loss.
- Management of type 2 diabetes often involves pharmacologic and nonpharmacologic therapies and includes patient education, evaluation, patient self-management for microvascular and macrovascular complications, treatment of hyperglycemia, and minimization of cardiovascular and other long-term risk factors.
- Initiation of pharmacologic therapy is an important approach for the effective management of type 2 diabetes when weight loss or lifestyle modification fails.
- Metformin monotherapy effectively decreases glycemic levels when used in monotherapy and combination therapy with a second agent. Metformin also reduces body weight.
- Although combination therapy reduces HbA1c levels more effectively than monotherapy, it is associated with more adverse events.
- The DPP-4 inhibitors saxagliptin and alogliptin may increase the risk for heart failure, especially in patients who already have heart or kidney disease.
- Metformin is considered safe for patients with mild chronic kidney disease and some patients with moderate kidney impairment (but is contraindicated in those with an estimated glomerular filtration rate <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).

### COMPARATIVE BENEFITS OF ORAL MEDICATIONS FOR TYPE 2 DIABETES

Evidence from new studies (52 randomized, controlled trials and 13 observational studies, mostly 1 year or less in duration) was either low quality or insufficient for evaluating clinical outcomes, such as mortality, cardiovascular mortality and morbidity, retinopathy, nephropathy, and neuropathy.

- All-Cause Mortality



8. Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A, Su Q, Dong Y, et al; SPREADDIMCAD Investigators. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2013;36:1304-11.
9. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355: 2427-43.
10. Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, Weeke P, Norgaard ML, Jørgensen CH, et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia*. 2010;53:2546-53.
11. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2011;32:1900-8.
12. Wheeler S, Moore K, Forsberg CW, Riley K, Floyd JS, Smith NL, et al. Mortality among veterans with type 2 diabetes initiating metformin, sulfonylurea or rosiglitazone monotherapy. *Diabetologia*. 2013;56:1934-43.
13. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, et al. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14: 803-9.
14. Corrao G, Romio SA, Zambon A, Merlino L, Bosi E, Scavini M. Multiple outcomes associated with the use of metformin and sulphonylureas in type 2 diabetes: a population-based cohort study in Italy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67:289-99.
15. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, et al. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol*. 2009;46:145-54.
16. Wang CP, Lorenzo C, Espinoza SE. Frailty attenuates the impact of metformin on reducing mortality in older adults with type 2 diabetes. *J Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;2:1031.

- **Cardiovascular Mortality**

8 – 11 und 16 (siehe oben)

17. Johnson JA, Simpson SH, Toth EL, Majumdar SR. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2005;22:497-502.

- **Cardiovascular and Cerebrovascular Morbidity**

8 – 16 (siehe oben)

- **Retinopathy, Nephropathy, and Neuropathy**

All randomized, controlled trials were short term, and evidence for all comparisons was insufficient or low quality, thus inconclusive for these outcomes.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, May 2021) am 06.05.2021

| #  | Suchfrage   |
|----|---|
| #1 | MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees  |
| #2 | (t2dm OR dmt2 OR niddm OR mody):ti  |
| #3 | (diabetes OR dm):ti   |
| #4 | ("adult onset" OR "maturity onset" OR (non NEXT insulin NEXT dependan*) OR (noninsulin NEXT dependan*) OR "slow onset" OR (ketosis NEXT resistan*) OR "type 2" OR "type II" OR t2 OR tII OR (t NEXT 2) or (t NEXT II)):ti |
| #5 | #3 AND #4   |
| #6 | #1 OR #2 OR #5  |
| #7 | #6 with Cochrane Library publication date Between May 2016 and May 2021   |

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 06.05.2021

| #  | Suchfrage  |
|----|--|
| 1  | "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]  |
| 2  | (T2DM[Title/Abstract] OR DMT2[Title/Abstract] OR NIDDM[Title/Abstract] OR MODY[Title/Abstract])  |
| 3  | (Diabetes[Title/Abstract] OR dm[Title/Abstract])   |
| 4  | "adult onset"[Title/Abstract] OR "maturity onset"[Title/Abstract] OR (non insulin dependan*[Title/Abstract]) OR noninsulin dependan*[Title/Abstract] OR "slow onset"[Title/Abstract] OR ketosis resistan*[Title/Abstract] OR "type 2"[Title/Abstract] OR "type II"[Title/Abstract] OR "T 2"[Title/Abstract] OR T2[Title/Abstract] OR TII[Title/Abstract] OR "T II"[Title/Abstract] |
| 5  | (#3 AND #4)  |
| 6  | (#1 OR #2 OR #5)   |
| 7  | (metformin[MeSH Terms]) OR metformin[Title/Abstract] OR Dimethylbiguanidine[Title/Abstract] OR Dimethylguanylguanidine[Title/Abstract] OR Glucophage[Title/Abstract]   |
| 8  | ((Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]) OR gliptin*[Title/Abstract]) OR dpp4 inhibitor*[Title/Abstract] OR dppIV inhibitor*[Title/Abstract]  |
| 9  | ((("Dipeptidyl Peptidase"[Title/Abstract] OR Dipeptidylpeptidase[Title/Abstract] OR dpp[Title/Abstract])) AND (4[Title/Abstract] OR IV[Title/Abstract])) AND inhibitor*[Title/Abstract]  |
| 10 | ("Sodium-Glucose Transporter 2"[MeSH Terms]) OR "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[MeSH Terms] OR Gliflozin*[Title/Abstract] OR sglT2 inhibitor*[Title/Abstract] OR SGLT2i[Title/Abstract]  |
| 11 | (((((sodium[Title/Abstract] AND glucose[Title/Abstract])) AND (2[Title/Abstract] OR II[Title/Abstract])) AND (transporter[Title/Abstract] OR cotransporter[Title/Abstract] OR co-transporter[Title/Abstract])) AND inhibitor*[Title/Abstract]  |
| 12 | ((sglT[Title/Abstract]) AND (2[Title/Abstract] OR II[Title/Abstract])) AND inhibitor*[Title/Abstract]  |

| #  | Suchfrage  |
|----|--|
| 13 | (Sulfonylurea Compounds[MeSH Terms]) OR (Sulfonylurea*[Title/Abstract] OR Sulphonylurea*[Title/Abstract])  |
| 14 | (Glycoside Hydrolase Inhibitors[MeSH Terms]) OR "Glycoside Hydrolase Inhibitor*"[Title/Abstract]   |
| 15 | ((alpha[Title/Abstract]) AND (Amylase[Title/Abstract] OR Glucosidase[Title/Abstract])) AND inhibitor*[Title/Abstract]  |
| 16 | insulins[MeSH Terms] OR insulin*[Title]  |
| 17 | Incretins[MeSH Terms] OR incretin*[Title/Abstract]   |
| 18 | Hypoglycemic Agents[MeSH Terms] OR glinid*[Title/Abstract] OR Antidiabetics[Title] OR Antihyperglycemics[Title] OR Antihyperglycaemics[Title] OR Hypoglycemics[Title] OR Hypoglycaemics[Title]   |
| 19 | (Antidiabetic*[Title] OR Antihyperglycemic*[Title] OR Antihyperglycaemic*[Title] OR Hypoglycemic*[Title] OR Hypoglycaemic*[Title]) AND (Agent*[Title] OR drug*[Title] OR effect*[Title])   |
| 20 | #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19   |
| 21 | #6 AND #20   |
| 22 | (#21) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri*[tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology |

| #  | Suchfrage  |
|----|--|
|    | report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))) |
| 23 | (#22) AND ("2016/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])  |
| 24 | (#23) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]   |
| 25 | (#24) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])   |

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 06.05.2021

| #  | Suchfrage   |
|----|---|
| 1  | "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]   |
| 2  | (T2DM[Title/Abstract] OR DMT2[Title/Abstract] OR NIDDM[Title/Abstract] OR MODY[Title/Abstract])   |
| 3  | (Diabetes[Title/Abstract] OR dm[Title/Abstract])  |
| 4  | "adult onset"[Title/Abstract] OR "maturity onset"[Title/Abstract] OR (non insulin dependan*[Title/Abstract]) OR noninsulin dependan*[Title/Abstract] OR "slow onset"[Title/Abstract] OR ketosis resistan*[Title/Abstract] OR "type 2"[Title/Abstract] OR "type II"[Title/Abstract] OR "T 2"[Title/Abstract] OR T2[Title/Abstract] OR TII[Title/Abstract] OR "T II"[Title/Abstract]) |
| 5  | (#3 AND #4)   |
| 6  | (#1 OR #2 OR #5)  |
| 7  | (metformin[MeSH Terms]) OR metformin[Title/Abstract] OR Dimethylbiguanidine[Title/Abstract] OR Dimethylguanylguanidine[Title/Abstract] OR Glucophage[Title/Abstract]  |
| 8  | ((Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]) OR gliptin*[Title/Abstract]) OR dpp4 inhibitor*[Title/Abstract] OR dppIV inhibitor*[Title/Abstract]   |
| 9  | ((("Dipeptidyl Peptidase"[Title/Abstract] OR Dipeptidylpeptidase[Title/Abstract] OR dpp[Title/Abstract])) AND (4[Title/Abstract] OR IV[Title/Abstract])) AND inhibitor*[Title/Abstract]   |
| 10 | ("Sodium-Glucose Transporter 2"[MeSH Terms]) OR "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[MeSH Terms] OR Gliflozin*[Title/Abstract] OR sgl2 inhibitor*[Title/Abstract] OR SGLT2i[Title/Abstract]  |
| 11 | ((((sodium[Title/Abstract] AND glucose[Title/Abstract])) AND (2[Title/Abstract] OR II[Title/Abstract])) AND (transporter[Title/Abstract] OR cotransporter[Title/Abstract] OR co-transporter[Title/Abstract])) AND inhibitor*[Title/Abstract]  |
| 12 | ((sglt[Title/Abstract]) AND (2[Title/Abstract] OR II[Title/Abstract])) AND inhibitor*[Title/Abstract]   |
| 13 | (Sulfonylurea Compounds[MeSH Terms]) OR (Sulfonylurea*[Title/Abstract] OR Sulphonylurea*[Title/Abstract])   |
| 14 | (Glycoside Hydrolase Inhibitors[MeSH Terms]) OR "Glycoside Hydrolase Inhibitor*[Title/Abstract]   |

| #  | Suchfrage  |
|----|--|
| 15 | ((alpha[Title/Abstract]) AND (Amylase[Title/Abstract] OR Glucosidase[Title/Abstract])) AND inhibitor*[Title/Abstract]  |
| 16 | insulins[MeSH Terms] OR insulin*[Title]  |
| 17 | Incretins[MeSH Terms] OR incretin*[Title/Abstract]   |
| 18 | Hypoglycemic Agents[MeSH Terms] OR glinid*[Title/Abstract] OR Antidiabetics[Title] OR Antihyperglycemics[Title] OR Antihyperglycaemics[Title] OR Hypoglycemics[Title] OR Hypoglycaemics[Title] |
| 19 | (Antidiabetic*[Title] OR Antihyperglycemic*[Title] OR Antihyperglycaemic*[Title] OR Hypoglycemic*[Title] OR Hypoglycaemic*[Title]) AND (Agent*[Title] OR drug*[Title] OR effect*[Title])       |
| 20 | #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19   |
| 21 | #6 AND #20   |
| 22 | (#21) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])   |
| 23 | (#22) AND ("2016/05/01"[CRDT] : "3000"[CRDT])  |
| 24 | (#23) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])   |

## Referenzen

1. **Andreadis P, Karagiannis T, Malandris K, Avgerinos I, Liakos A, Manolopoulos A, et al.** Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(9):2255-2263.
2. **Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Liakos A, Mainou M, Bekiari E, et al.** Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and microvascular outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(1):188-193.
3. **Bae JH, Kim S, Park EG, Kim SG, Hahn S, Kim NH.** Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2019;34(1):80-92.
4. **Bae JH, Park EG, Kim S, Kim SG, Hahn S, Kim NH.** Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2019;9(1):13009.
5. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie: Typ-2-Diabetes; Leitlinienreport; 2. Auflage; Version 1 [online]. AWMF-Registernummer nvl-001. 25.03.2021. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); 2021. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/diabetes-2aufl-vers1-llr.pdf>.
6. **Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).** Nationale VersorgungsLeitlinie: Typ-2-Diabetes; Teilpublikation der Langfassung; 2. Auflage; Version 1 [online]. AWMF-Registernummer nvl-001. 25.03.2021. Berlin (GER): Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ); 2021. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/diabetes-2aufl-vers1.pdf>.
7. **Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, Laviola L, Giorgino F.** GLP-1 receptor agonist added to insulin versus basal-plus or basal-bolus insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2019;35(1):e3082.
8. **Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, Perrini S, Natalicchio A, Laviola L, et al.** Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists as add-on to SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Sci Rep* 2019;9(1):19351.
9. **Cha AS, Chen Y, Fazioli K, Rivara MB, Devine EB.** Microvascular benefits of new antidiabetic agents: A systematic review and network meta-analysis of kidney outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(4):1225-1234.
10. **Chen K, Kang D, Yu M, Zhang R, Zhang Y, Chen G, et al.** Direct head-to-head comparison of glycaemic durability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of long-term randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(4):1029-1033.
11. **Chen Z, Li G.** Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors compared with sulphonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig* 2019;39(6):521-531.



12. **Cho YK, Kang YM, Lee SE, Lee J, Park JY, Lee WJ, et al.** Efficacy and safety of combination therapy with SGLT2 and DPP4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2018;44(5):393-401.
13. **Coelho FDS, Borges-Canha M, Von Hafe M, Neves JS, Vale C, Leite AR, et al.** Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on liver parameters and steatosis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2020:e3413.
14. **Cosentino C, Dicembrini I, Nreu B, Mannucci E, Monami M.** Nephrolithiasis and sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;155:107808.
15. **Dai D, Mao Y, Jin H, Zhang W.** Efficacy and hypoglycemic risk of sitagliptin in obese/overweight patients with type 2 diabetes compared with GLP-1 receptor agonists: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(36):e17081.
16. **De Buitléir C, O'Connor E, Satti MM, Shaw J, Liew A.** Efficacy and safety of a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor versus placebo as an add-on therapy for people with type 2 diabetes inadequately treated with metformin and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabet Med* 2021;38(2):e14409.
17. **Diabetes Canada.** Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl 1).
18. **Diabetes Canada.** Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults: 2020 update. *Can J Diabetes* 2020;44(7):575-591.
19. **Dicembrini I, Nreu B, Mannucci E, Monami M.** Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors and cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(8):1871-1877.
20. **Ding L, Sun B, Xiao X.** Comparing the efficacy and safety of glucagon-like peptide 1 receptor agonists with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for obese type 2 diabetes patients uncontrolled on metformin: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Endocrinol* 2020;2020:1626484.
21. **Dorsey-Treviño EG, González-González JG, Alvarez-Villalobos N, González-Nava V, Contreras-Garza BM, Díaz González-Colmenero A, et al.** Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2020;43(3):289-304.
22. **Escobar C, Barrios V, Cosín J, Gámez Martínez JM, Huelmos Rodrigo AI, Ortíz Cortés C, et al.** SGLT2 inhibitors and GLP1 agonists administered without metformin compared to other glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes mellitus to prevent cardiovascular events: A systematic review. *Diabet Med* 2021;38(3):e14502.
23. **Fadini GP, Bonora BM, Mayur S, Rigato M, Avogaro A.** Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors moderate the risk of genitourinary tract infections associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(3):740-744.
24. **Feng C, Wu M, Chen Z, Yu X, Nie Z, Zhao Y, et al.** Effect of SGLT2 inhibitor on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urol Nephrol* 2019;51(4):655-669.
25. **Fernandes GC, Fernandes A, Cardoso R, Penalver J, Knijnik L, Mitrani RD, et al.** Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure: A meta-analysis of 34 randomized controlled trials. *Heart Rhythm* 2021 [Epub ahead of print].

26. **Gebrie D, Getnet D, Manyazewal T.** Cardiovascular safety and efficacy of metformin-SGLT2i versus metformin-sulfonylureas in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2021;11(1):137.
27. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dulaglutid (Erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse gem. §13: Diabetes mellitus Typ 2) vom 16. Juli 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4373/2020-07-16\\_AM-RL-XII\\_Dulaglutid\\_D-511\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4373/2020-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_D-511_BAnz.pdf).
28. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) vom 15. April 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4791/2021-04-15\\_AM-RL-XII\\_Semaglutid\\_D-597.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4791/2021-04-15_AM-RL-XII_Semaglutid_D-597.pdf).
29. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung), zuletzt geändert am 17. Dezember 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2430/MVV-RL\\_2020-12-17\\_iK-2021-03-31.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2430/MVV-RL_2020-12-17_iK-2021-03-31.pdf).
30. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL), zuletzt geändert am 17. Dezember 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2416/DMP-A-RL\\_2020-11-20\\_iK-2021-02-25.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2416/DMP-A-RL_2020-11-20_iK-2021-02-25.pdf).
31. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten; zuletzt geändert am 20. Februar 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-651/AM-RL-III-Verordnungseinschr%C3%A4nkungen\\_2021-02-20.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-651/AM-RL-III-Verordnungseinschr%C3%A4nkungen_2021-02-20.pdf).
32. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Februar 2018 - Saxagliptin/Metformin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-302/2018-02-01\\_Geltende-Fassung\\_Saxagliptin\\_Metformin\\_D-306.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-302/2018-02-01_Geltende-Fassung_Saxagliptin_Metformin_D-306.pdf).
33. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1.



- November 2018 / 4. Juli 2019 - Ertugliflozin/Sitagliptin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-364/2019-07-04\\_Geltende-Fassung\\_Ertuglifozin-Sitagliptin\\_D-361.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-364/2019-07-04_Geltende-Fassung_Ertuglifozin-Sitagliptin_D-361.pdf).
34. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2013 / 23. Januar 2014 - Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus, Kombination mit einem Sulfonylharnstoff) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-66/2014-01-23\\_Geltende-Fassung\\_Saxagliptin-Metformin\\_D-063.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-66/2014-01-23_Geltende-Fassung_Saxagliptin-Metformin_D-063.pdf).
35. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2013 / 23. Januar 2014 - Vildagliptin/Metformin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-53/2014-01-23\\_Geltende-Fassung\\_Vildagliptin-Metformin\\_D-048.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-53/2014-01-23_Geltende-Fassung_Vildagliptin-Metformin_D-048.pdf).
36. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Oktober 2013 / 23. Januar 2014 / 21. Mai 2015 - Vildagliptin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-151/2015-05-21\\_Geltende-Fassung\\_Vildagliptin\\_D-049\\_D-145.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-151/2015-05-21_Geltende-Fassung_Vildagliptin_D-049_D-145.pdf).
37. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. September 2016 - Empagliflozin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-220/2016-09-01\\_Geltende-Fassung\\_Empagliflozin\\_D-214.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-220/2016-09-01_Geltende-Fassung_Empagliflozin_D-214.pdf).
38. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. September 2016 - Empagliflozin/Metformin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-221/2016-09-01\\_Geltende-Fassung\\_Empagliflozin-Metformin\\_D-215.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-221/2016-09-01_Geltende-Fassung_Empagliflozin-Metformin_D-215.pdf).
39. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Februar 2016 - Insulin degludec/Liraglutid (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2 in Kombination mit oralen Antidiabetika) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-182/2016-02-04\\_Geltende-Fassung\\_Insulin-degludec-Liraglutid\\_nAWG\\_D-179.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-182/2016-02-04_Geltende-Fassung_Insulin-degludec-Liraglutid_nAWG_D-179.pdf).
40. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. September 2014 - Canagliflozin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-105/2014-09-04\\_Geltende-Fassung\\_Canagliflozin\\_D-101.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-105/2014-09-04_Geltende-Fassung_Canagliflozin_D-101.pdf).

41. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. Februar 2015 - Canagliflozin/Metformin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-129/2015-02-05\\_Geltende-Fassung\\_CanagliflozinMetformin\\_D-124.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-129/2015-02-05_Geltende-Fassung_CanagliflozinMetformin_D-124.pdf).
42. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. September 2013 / 23. Januar 2014 - Lixisenatid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-63/2014-01-23\\_Geltende-Fassung\\_Lixisenatid\\_D-061.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-63/2014-01-23_Geltende-Fassung_Lixisenatid_D-061.pdf).
43. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Saxagliptin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-245/2016-12-15\\_Geltende-Fassung\\_Saxagliptin\\_D-243.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-245/2016-12-15_Geltende-Fassung_Saxagliptin_D-243.pdf).
44. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Saxagliptin/Metformin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-246/2016-12-15\\_Geltende-Fassung\\_Saxagliptin-Metformin\\_nAWG\\_D-244.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-246/2016-12-15_Geltende-Fassung_Saxagliptin-Metformin_nAWG_D-244.pdf).
45. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 - Sitagliptin/Metformin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-247/2016-12-15\\_Geltende-Fassung\\_Sitagliptin\\_Metformin\\_D-246.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-247/2016-12-15_Geltende-Fassung_Sitagliptin_Metformin_D-246.pdf).
46. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Dezember 2016 / 22. März 2019 / 4. Juli 2019 - Sitagliptin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-250/2019-07-04\\_Geltende-Fassung\\_Sitagliptin\\_D-245\\_D-393.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-250/2019-07-04_Geltende-Fassung_Sitagliptin_D-245_D-393.pdf).
47. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Oktober 2015 - Insulin degludec/Liraglutid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-168/2015-10-15\\_Geltende-Fassung\\_Insulin-degludec\\_Liraglutid\\_D-165.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-168/2015-10-15_Geltende-Fassung_Insulin-degludec_Liraglutid_D-165.pdf).
48. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Oktober 2020 - Insulin glargin/Lixisenatid (neues Anwendungsgebiet: Diabetes Mellitus Typ 2, Kombination mit Metformin und mit SGLT-2-Inhibitoren) [online]. Berlin (GER):

- G-BA; 2020. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-545/2020-10-15\\_Geltende-Fassung\\_Insulin-glargin-Lixisenatid\\_D-539.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-545/2020-10-15_Geltende-Fassung_Insulin-glargin-Lixisenatid_D-539.pdf).
49. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. August 2018 / 4. Juli 2019 - Insulin glargin/Lixisenatid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-353/2019-07-04\\_Geltende-Fassung\\_Insulin-glargin-Lixisenatid\\_D-346.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-353/2019-07-04_Geltende-Fassung_Insulin-glargin-Lixisenatid_D-346.pdf).
50. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Mai 2013 / 23. Januar 2014 - Linagliptin (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne Metformin) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-49/2014-01-23\\_Geltende-Fassung\\_Linagliptin\\_nAWG\\_D-047.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-49/2014-01-23_Geltende-Fassung_Linagliptin_nAWG_D-047.pdf).
51. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Oktober 2014 / 16. Mai 2019 / 4. Juli 2019 - Insulin degludec [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-415/2019-07-04\\_Geltende-Fassung\\_Insulin-degludec\\_D-109\\_D-405.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-415/2019-07-04_Geltende-Fassung_Insulin-degludec_D-109_D-405.pdf).
52. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Dezember 2019 - Dapagliflozin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse: Diabetes mellitus Typ 2) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-469/2019-12-19\\_Geltende-Fassung\\_Dapagliflozin\\_D-461.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-469/2019-12-19_Geltende-Fassung_Dapagliflozin_D-461.pdf).
53. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Dezember 2019 - Dapagliflozin/Metformin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse: Diabetes mellitus Typ 2) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-470/2019-12-19\\_Geltende-Fassung\\_Dapagliflozin-Metformin\\_D-462.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-470/2019-12-19_Geltende-Fassung_Dapagliflozin-Metformin_D-462.pdf).
54. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 / 16. Juli 2015 - Albiglutid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-140/2015-03-19\\_Geltende-Fassung\\_Albiglutid\\_D-132.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-140/2015-03-19_Geltende-Fassung_Albiglutid_D-132.pdf).
55. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. August 2015 - Insulin degludec (neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus, Patienten ab 1 Jahr) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-162/2015-08-20\\_Geltende-Fassung\\_Insulin-degludec\\_nAWG\\_D-158.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-162/2015-08-20_Geltende-Fassung_Insulin-degludec_nAWG_D-158.pdf).

56. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Februar 2013 / 23. Januar 2014 - Linagliptin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-37/2014-01-23\\_Geltende-Fassung\\_Linagliptin\\_D-035.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-37/2014-01-23_Geltende-Fassung_Linagliptin_D-035.pdf).
57. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. November 2019 - Empagliflozin/Linagliptin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-466/2019-11-22\\_Geltende-Fassung\\_Empagliflozin-Linagliptin\\_D-457.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-466/2019-11-22_Geltende-Fassung_Empagliflozin-Linagliptin_D-457.pdf).
58. **Gillani SW, Moosvi AF.** Clinical review: Safety and efficacy comparison between sulfonylureas and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as second-line therapies in type 2 diabetes mellitus. *Curr Pharm Des* 2020;26(34):4315-4322.
59. **Giugliano D, Longo M, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Solerte SB, et al.** Efficacy of SGLT-2 inhibitors in older adults with diabetes: Systematic review with meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;162:108114.
60. **Giugliano D, Maiorino MI, Longo M, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K.** Type 2 diabetes and risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis from cardiovascular outcome trials. *Endocrine* 2019;65(1):15-24.
61. **Gnesin F, Thuesen AC, Kähler LK, Madsbad S, Hemmingsen B.** Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2020(6):Cd012906. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012906.pub2>.
62. **Home PD, Aroda VR, Blonde L, Guyot P, Shaunik A, Fazeli MS, et al.** Efficacy and safety of iGlarLixi versus IDegLira in adults with type 2 diabetes inadequately controlled by glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic literature review and indirect treatment comparison. *Diabetes Obes Metab* 2020;22(11):2170-2178.
63. **Hussein H, Zaccardi F, Khunti K, Davies MJ, Patsko E, Dhalwani NN, et al.** Efficacy and tolerability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2020;22(7):1035-1046.
64. **Huthmacher JA, Meier JJ, Nauck MA.** Efficacy and safety of short- and long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists on a background of basal insulin in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care* 2020;43(9):2303-2312.
65. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid; Rapid Report; Auftrag A17-09 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 04.05.2021]. (IQWiG-Berichte; Band 530). URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-09\\_Bewertung-der-Studie-LEADER-zu-Liraglutid\\_Rapid-Report\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-09_Bewertung-der-Studie-LEADER-zu-Liraglutid_Rapid-Report_V1-0.pdf).
66. **Kanters S, Wilkinson L, Vrazic H, Sharma R, Lopes S, Popoff E, et al.** Comparative efficacy of once-weekly semaglutide versus SGLT-2 inhibitors in patients inadequately controlled with one to two oral antidiabetic drugs: A systematic literature review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9(7):e023458.

67. **Katsiki N, Ofori-Asenso R, Ferrannini E, Mazidi M.** Fixed-dose combination of empagliflozin and linagliptin for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2020;22(6):1001-1005.
68. **Lautsch D, Alsumali A, McLeod E, Kuang Y, He J, Singh R, et al.** Comparative efficacy of dual and single initiation of add-on oral antihyperglycemic agents in type 2 diabetes uncontrolled on metformin alone: A systematic literature review and network meta-analysis. *Diabetes Ther* 2021;12(1):389-418.
69. **Li C, Zhou Z, Neuen BL, Yu J, Huang Y, Young T, et al.** Sodium-glucose co-transporter-2 inhibition and ocular outcomes in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2021;23(1):252-257.
70. **Li D, Shi W, Wang T, Tang H.** SGLT2 inhibitor plus DPP-4 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(8):1972-1976.
71. **Li D, Yang JY, Wang T, Shen S, Tang H.** Risks of diabetic foot syndrome and amputation associated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab* 2018;44(5):410-414.
72. **Li J, Shao YH, Wang XG, Gong Y, Li C, Lu Y.** Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors as add-on to metformin and sulfonylurea treatment for the management of type 2 diabetes: A meta-analysis. *Endocr J* 2018;65(3):335-344.
73. **Li WJ, Chen XQ, Xu LL, Li YQ, Luo BH.** SGLT2 inhibitors and atrial fibrillation in type 2 diabetes: A systematic review with meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19(1):130.
74. **Li X, Qie S, Wang X, Zheng Y, Liu Y, Liu G.** The safety and efficacy of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist semaglutide in patients with type 2 diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis. *Endocrine* 2018;62(3):535-545.
75. **Liao HW, Wu YL, Sue YM, Lee M, Ovbiagele B.** Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor plus pioglitazone vs pioglitazone alone in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrinol Diabetes Metab* 2019;2(1):e00050.
76. **Liu J, Li L, Li S, Wang Y, Qin X, Deng K, et al.** Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2020;22(9):1619-1627.
77. **Madsen KS, Kähler P, Kähler LKA, Madsbad S, Gnesin F, Metzendorf MI, et al.** Metformin and second- or third-generation sulphonylurea combination therapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2019(4):Cd012368. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012368.pub2>.
78. **Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Scappaticcio L, Longo M, Esposito K, et al.** Free and fixed-ratio combinations of basal insulin and GLP-1 receptor agonists versus basal insulin intensification in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(9):2309-2313.
79. **Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Scappaticcio L, Longo M, Giugliano D, et al.** The good companions: insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in type 2



- diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;154:101-115.
80. **Mannucci E, Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G.** Effect of insulin secretagogues on major cardiovascular events and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30(10):1601-1608.
  81. **Mantsiou C, Karagiannis T, Kakotrichi P, Malandris K, Avgerinos I, Liakos A, et al.** Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors as combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2020;22(10):1857-1868.
  82. **McNeill AM, Davies G, Kruger E, Kowal S, Reason T, Ejzykowicz F, et al.** Ertugliflozin compared to other anti-hyperglycemic agents as monotherapy and add-on therapy in type 2 diabetes: A systematic literature review and network meta-analysis. *Diabetes Ther* 2019;10(2):473-491.
  83. **Men P, Li XT, Tang HL, Zhai SD.** Efficacy and safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018;13(5):e0197321.
  84. **Men P, Qu S, Luo W, Li C, Zhai S.** Comparison of lixisenatide in combination with basal insulin vs other insulin regimens for the treatment of patients with type 2 diabetes inadequately controlled by basal insulin: Systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Diabetes Obes Metab* 2020;22(1):107-115.
  85. **Milder TY, Stocker SL, Abdel Shaheed C, McGrath-Cadell L, Samocho-Bonet D, Greenfield JR, et al.** Combination Therapy with an SGLT2 Inhibitor as Initial Treatment for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2019;8(1).
  86. **Min SH, Yoon JH, Moon SJ, Hahn S, Cho YM.** Combination of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in type 2 diabetes: A systematic review with meta-analysis. *Sci Rep* 2018;8(1):4466.
  87. **Mishriky BM, Cummings DM, Powell JR, Sewell KA, Tanenberg RJ.** Comparing once-weekly semaglutide to incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2019;45(2):102-109.
  88. **Mishriky BM, Tanenberg RJ, Sewell KA, Cummings DM.** Comparing SGLT-2 inhibitors to DPP-4 inhibitors as an add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2018;44(2):112-120.
  89. **Molugulu N, Yee LS, Ye YT, Khee TC, Nie LZ, Yee NJ, et al.** Systematic review of metformin monotherapy and dual therapy with sodium glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT-2) in treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;132:157-168.
  90. **Monami M, Candido R, Pintaudi B, Targher G, Mannucci E.** Effect of metformin on all-cause mortality and major adverse cardiovascular events: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021;31(3):699-704.
  91. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Type 2 diabetes in adults: management (last updated 2019) [online]. London (GBR): 2015. [Zugriff: 04.05.2021]. (NICE guidelines; Band 28). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-pdf-1837338615493>.
  92. **Nuhoho S, Gupta J, Hansen BB, Fletcher-Louis M, Dang-Tan T, Paine A.** Orally administered semaglutide versus glp-1 ras in patients with type 2 diabetes previously

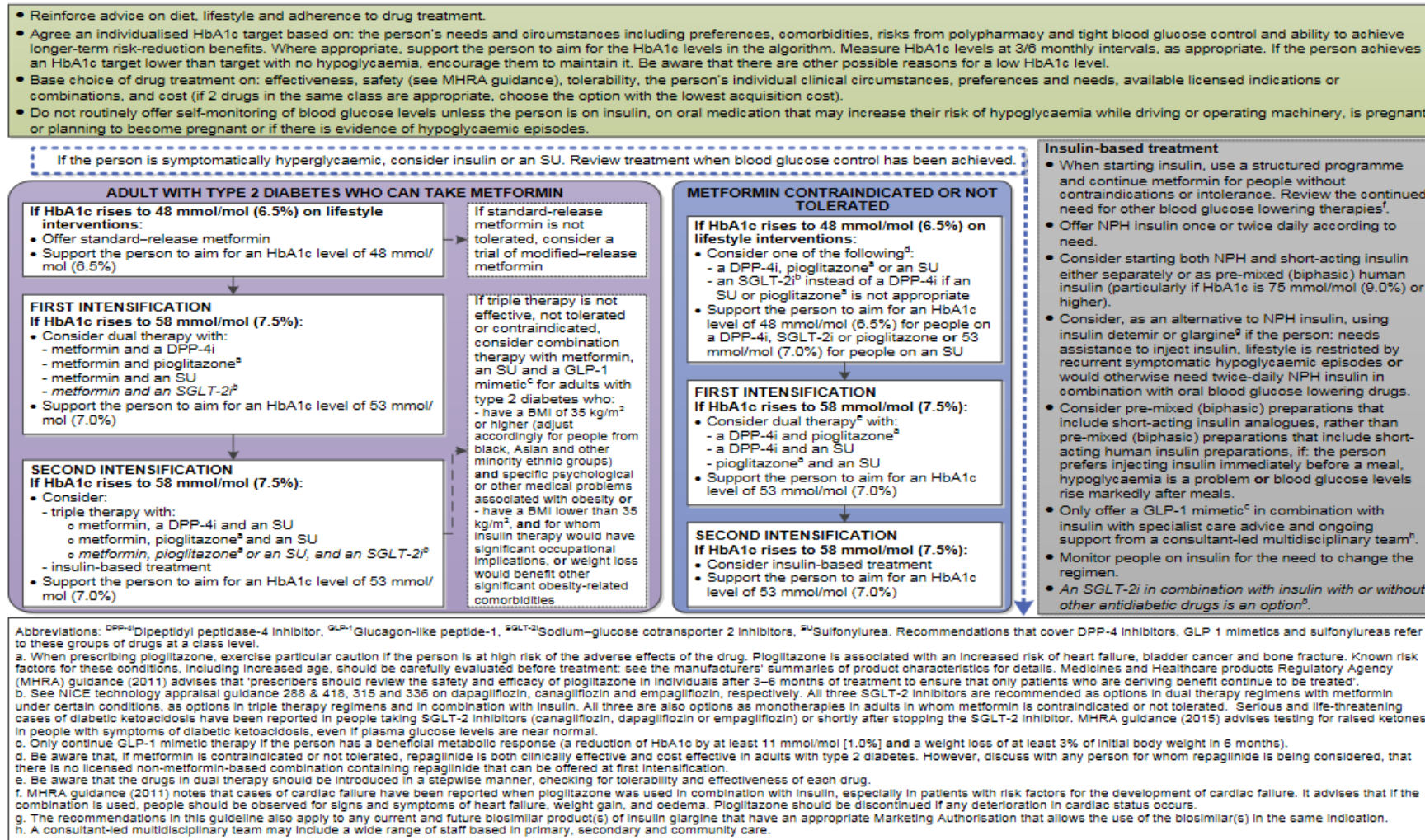
- receiving 1-2 oral antidiabetics: Systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Ther* 2019;10(6):2183-2199.
93. **Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al.** Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: Systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021;372:m4573.
  94. **Pan Z, Yang Y, Zhang J.** Efficacy and safety of DPP-IV inhibitors combined with basal insulin in the treatment of type 2 diabetes. *J Diabetes* 2020 [Epub ahead of print].
  95. **Patoulas D, Stavropoulos K, Imprialos K, Katsimardou A, Kalogirou MS, Koutsampasopoulos K, et al.** Glycemic efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonist on top of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor treatment compared to sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor alone: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;158:107927.
  96. **Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forciea MA.** Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: A clinical practice guideline update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017;166(4):279-290.
  97. **Qiu M, Ding LL, Wei XB, Liu SY, Zhou HR.** Comparative efficacy of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular events in type 2 diabetes: A network meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2021;77(1):34-37.
  98. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2017. [Zugriff: 04.05.2021]. (SIGN publication; Band 154). URL: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign154.pdf>.
  99. **Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Horvath K.** (Ultra-)long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2020(11):Cd005613. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005613.pub4>.
  100. **Shibuki K, Shimada S, Aoyama T.** Meta-analysis of 11 heterogeneous studies regarding dipeptidyl peptidase 4 inhibitor add-on therapy for type 2 diabetes mellitus patients treated with insulin. *J Diabetes Res* 2020;2020:6321826.
  101. **Singh S, Wright EE, Jr., Kwan AY, Thompson JC, Syed IA, Korol EE, et al.** Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017;19(2):228-238.
  102. **Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P, et al.** Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2020;173(4):278-286.
  103. **Wang A, Yang K, Wang T, Zhang N, Tang H, Feng X.** Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on risk of venous thromboembolism in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36(1):e3174.
  104. **Wang K, Zhang Y, Zhao C, Jiang M.** SGLT-2 inhibitors and DPP-4 inhibitors as second-line drugs in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Horm Metab Res* 2018;50(10):768-777.

105. **Wei ZG, Wang MC, Zhang HH, Wang ZY, Wang GN, Wei FX, et al.** PRISMA-efficacy and safety of lixisenatide for type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(51):e13710.
106. **World Health Organization (WHO).** Guidelines on second-and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus [online]. WHO; 2018. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: <https://www.who.int/diabetes/publications/guidelines-diabetes-medicines/en/>.
107. **Yamani N, Usman MS, Akhtar T, Fatima K, Asmi N, Khan MS.** Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for the prevention of heart failure in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27(6):667-670.
108. **Yang J, Tian Q, Tang Y, Shah AK, Zhang R, Chen G, et al.** Effect of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors used in combination with insulin treatment in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Ther* 2020;11(10):2371-2382.
109. **Yang W, Cai X, Gao X, Chen Y, Chen L, Ji L.** Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to insulin treatment in type 2 diabetes patients: A meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2018;9(4):813-821.
110. **Yang Y, Chen S, Pan H, Zou Y, Wang B, Wang G, et al.** Safety and efficiency of SGLT2 inhibitor combining with insulin in subjects with diabetes: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(21):e6944.
111. **Zaccardi F, Dhalwani NN, Dales J, Mani H, Khunti K, Davies MJ, et al.** Comparison of glucose-lowering agents after dual therapy failure in type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(4):985-997.
112. **Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al.** SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393(10166):31-39.
113. **Zhang X, Zhong Z, Li Y, Li W.** Long-term renal outcomes associated with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36(5):e3303.
114. **Zhang YJ, Han SL, Sun XF, Wang SX, Wang HY, Liu X, et al.** Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(43):e12843.
115. **Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, Shun-Shin MJ, Francis D, Oliver N, et al.** Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Jama* 2018;319(15):1580-1591.
116. **Zhou W, Tao J, Zhou X, Chen H.** Insulin degludec, a novel ultra-long-acting basal insulin versus insulin glargine for the management of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Ther* 2019;10(3):835-852.
117. **Zhou Y, Geng Z, Wang X, Huang Y, Shen L, Wang Y.** Meta-analysis on the efficacy and safety of SGLT2 inhibitors and incretin based agents combination therapy vs. SGLT2i alone or add-on to metformin in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36(2):e3223.



## Anhang

Abbildung 1: Algorithm for blood glucose lowering therapy in adults with type 2 diabetes [91]



**Abbildung 2: Lautsch et al., 2021 [68].: Table 3**
**Table 3** League table presenting pairwise treatment comparisons in mean difference (95% CrI) for change in mean HbA1c (%) from baseline

| Alo25 | Cana100                        | Cana300                        | Dapa10                         | Dapa10 /Saxa5                  | Dapa5                          | Dapa5/Saxa5              |                          |
|-------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Alo25 | 0.16 (- 0.28, 0.60)            | 0.31 (- 0.13, 0.75)            | 0.09 (- 0.32, 0.48)            | <b>0.49 (0.06, 0.91)</b>       | - 0.01 (- 0.42, 0.39)          | 0.37 (- 0.09, 0.84)      |                          |
|       | Cana100                        | 0.15 (- 0.11, 0.41)            | - 0.08 (- 0.35, 0.20)          | <b>0.32 (0.02, 0.63)</b>       | - 0.17 (- 0.46, 0.12)          | 0.21 (- 0.15, 0.58)      |                          |
|       |                                | Cana300                        | - 0.23 (- 0.50, 0.06)          | 0.17 (- 0.13, 0.48)            | - <b>0.32 (- 0.61, - 0.03)</b> | 0.06 (- 0.30, 0.43)      |                          |
|       |                                |                                | Dapa10                         | <b>0.40 (0.20, 0.60)</b>       | - 0.09 (- 0.28, 0.08)          | <b>0.29 (0.00, 0.58)</b> |                          |
|       |                                |                                |                                | Dapa10 /Saxa5                  | - <b>0.50 (- 0.74, - 0.26)</b> | - 0.11 (- 0.43, 0.21)    |                          |
|       |                                |                                |                                |                                | Dapa5                          | <b>0.38 (0.12, 0.65)</b> |                          |
|       |                                |                                |                                |                                |                                | Dapa5/Saxa5              |                          |
| Alo25 | Dapa5                          | Dapa5/Saxa5                    | Empa10                         | Empa10/Lina5                   | Empa25                         | Empa25/Lina5             | Erru15                   |
| Alo25 | - 0.01 (- 0.42, 0.39)          | 0.37 (- 0.09, 0.84)            | 0.07 (- 0.36, 0.49)            | <b>0.51 (0.04, 0.97)</b>       | 0.09 (- 0.34, 0.51)            | <b>0.62 (0.15, 1.08)</b> | 0.29 (- 0.12, 0.68)      |
|       | - 0.17 (- 0.46, 0.12)          | 0.21 (- 0.15, 0.58)            | - 0.09 (- 0.41, 0.23)          | 0.35 (- 0.02, 0.72)            | - 0.07 (- 0.40, 0.24)          | <b>0.46 (0.08, 0.83)</b> | 0.12 (- 0.16, 0.40)      |
|       | - <b>0.32 (- 0.61, - 0.03)</b> | 0.06 (- 0.30, 0.43)            | - 0.24 (- 0.56, 0.08)          | 0.20 (- 0.17, 0.57)            | - 0.22 (- 0.55, 0.10)          | 0.31 (- 0.07, 0.68)      | - 0.03 (- 0.31, 0.25)    |
|       | - 0.09 (- 0.28, 0.08)          | <b>0.29 (0.00, 0.58)</b>       | - 0.02 (- 0.28, 0.24)          | <b>0.42 (0.10, 0.74)</b>       | 0.00 (- 0.26, 0.26)            | <b>0.53 (0.21, 0.85)</b> | 0.20 (- 0.02, 0.42)      |
|       | - <b>0.50 (- 0.74, - 0.26)</b> | - 0.11 (- 0.43, 0.21)          | - <b>0.42 (- 0.71, - 0.12)</b> | 0.02 (- 0.33, 0.37)            | - <b>0.40 (- 0.70, - 0.10)</b> | 0.13 (- 0.22, 0.48)      | - 0.20 (- 0.45, 0.05)    |
|       | Dapa5                          | <b>0.38 (0.12, 0.65)</b>       | 0.08 (- 0.20, 0.35)            | <b>0.52 (0.19, 0.85)</b>       | 0.10 (- 0.18, 0.37)            | <b>0.63 (0.29, 0.96)</b> | <b>0.29 (0.05, 0.53)</b> |
|       |                                | Dapa5/Saxa5                    | - 0.30 (- 0.66, 0.05)          | 0.14 (- 0.27, 0.53)            | - 0.29 (- 0.64, 0.07)          | 0.25 (- 0.16, 0.65)      | - 0.09 (- 0.42, 0.24)    |
|       |                                |                                | Empa10                         | <b>0.44 (0.18, 0.70)</b>       | 0.02 (- 0.18, 0.22)            | <b>0.55 (0.29, 0.81)</b> | 0.22 (- 0.06, 0.49)      |
|       |                                |                                |                                | Empa10/Lina5                   | - <b>0.42 (- 0.68, - 0.16)</b> | 0.11 (- 0.18, 0.39)      | - 0.23 (- 0.55, 0.10)    |
|       |                                |                                |                                |                                | Empa25                         | <b>0.53 (0.27, 0.79)</b> | 0.20 (- 0.07, 0.47)      |
|       |                                |                                |                                |                                |                                | Empa25/Lina5             | - 0.33 (- 0.66, 0.00)    |
|       |                                |                                |                                |                                |                                |                          | Erru15                   |
| Alo25 | Erru15 /Sita100                | Erru5                          | Erru5/Sita100                  | Lina5                          | PBO                            |                          |                          |
| Alo25 | <b>0.71 (0.26, 1.16)</b>       | 0.22 (- 0.18, 0.62)            | <b>0.68 (0.23, 1.13)</b>       | 0.11 (- 0.30, 0.51)            | - <b>0.50 (- 0.87, - 0.14)</b> |                          |                          |
|       | <b>0.55 (0.21, 0.90)</b>       | 0.06 (- 0.22, 0.35)            | <b>0.52 (0.18, 0.86)</b>       | - 0.05 (- 0.35, 0.24)          | - <b>0.66 (- 0.90, - 0.42)</b> |                          |                          |
|       | <b>0.40 (0.06, 0.75)</b>       | - 0.09 (- 0.37, 0.20)          | <b>0.37 (0.03, 0.71)</b>       | - 0.20 (- 0.50, 0.09)          | - <b>0.81 (- 1.05, - 0.57)</b> |                          |                          |
|       | <b>0.63 (0.33, 0.93)</b>       | 0.14 (- 0.09, 0.36)            | <b>0.60 (0.29, 0.90)</b>       | 0.02 (- 0.21, 0.25)            | - <b>0.58 (- 0.73, - 0.44)</b> |                          |                          |
|       | 0.22 (- 0.09, 0.55)            | - <b>0.26 (- 0.52, - 0.01)</b> | 0.20 (- 0.13, 0.52)            | - <b>0.38 (- 0.64, - 0.11)</b> | - <b>0.98 (- 1.19, - 0.78)</b> |                          |                          |
|       | <b>0.72 (0.41, 1.04)</b>       | 0.23 (- 0.01, 0.47)            | <b>0.69 (0.37, 1.01)</b>       | 0.12 (- 0.13, 0.36)            | - <b>0.49 (- 0.66, - 0.32)</b> |                          |                          |
|       | 0.34 (- 0.04, 0.72)            | - 0.15 (- 0.48, 0.17)          | 0.31 (- 0.08, 0.70)            | - 0.27 (- 0.60, 0.06)          | - <b>0.87 (- 1.15, - 0.59)</b> |                          |                          |
|       | <b>0.64 (0.31, 0.99)</b>       | 0.15 (- 0.12, 0.43)            | <b>0.61 (0.27, 0.96)</b>       | 0.04 (- 0.18, 0.25)            | - <b>0.57 (- 0.78, - 0.35)</b> |                          |                          |
|       | 0.20 (- 0.18, 0.59)            | - 0.29 (- 0.61, 0.04)          | 0.17 (- 0.21, 0.57)            | - <b>0.40 (- 0.67, - 0.14)</b> | - <b>1.01 (- 1.29, - 0.72)</b> |                          |                          |
|       | <b>0.62 (0.28, 0.97)</b>       | 0.13 (- 0.14, 0.41)            | <b>0.59 (0.25, 0.94)</b>       | 0.02 (- 0.20, 0.23)            | - <b>0.59 (- 0.80, - 0.37)</b> |                          |                          |
| Alo25 | Erru15 /Sita100                | Erru5                          | Erru5/Sita100                  | Lina5                          | PBO                            |                          |                          |
| Alo25 | 0.09<br>(- 0.29, 0.48)         | - <b>0.40 (- 0.72, - 0.06)</b> | 0.06 (- 0.33, 0.46)            | - <b>0.51 (- 0.78, - 0.25)</b> | - <b>1.12 (- 1.40, - 0.83)</b> |                          |                          |
|       | <b>0.43 (0.18, 0.68)</b>       | - 0.06 (- 0.20, 0.08)          | <b>0.40 (0.14, 0.65)</b>       | - 0.18 (- 0.42, 0.06)          | - <b>0.78 (- 0.95, - 0.62)</b> |                          |                          |
|       | Erru15/Sita100                 | - <b>0.49 (- 0.74, - 0.24)</b> | - 0.03 (- 0.32, 0.26)          | - <b>0.60 (- 0.93, - 0.29)</b> | - <b>1.21 (- 1.48, - 0.95)</b> |                          |                          |
|       |                                | Erru5                          | <b>0.46 (0.20, 0.71)</b>       | - 0.12 (- 0.36, 0.12)          | - <b>0.72 (- 0.89, - 0.55)</b> |                          |                          |
|       |                                |                                | Erru5/Sita100                  | - <b>0.57 (- 0.90, - 0.26)</b> | - <b>1.18 (- 1.45, - 0.91)</b> |                          |                          |
|       |                                |                                |                                | Lina5                          | - <b>0.60 (- 0.77, - 0.43)</b> |                          |                          |
|       |                                |                                |                                |                                | PBO                            |                          |                          |
| Alo25 | Saxa2.5                        | Saxa5                          | Sema14                         | Sita100                        | Vilda50bid                     |                          |                          |
| Alo25 | 0.07 (- 0.39, 0.52)            | 0.02 (- 0.39, 0.41)            | 0.49 (- 0.02, 0.99)            | 0.22 (- 0.17, 0.61)            | 0.01 (- 0.48, 0.49)            |                          |                          |
|       | - 0.09 (- 0.45, 0.27)          | - 0.15 (- 0.43, 0.13)          | 0.33 (- 0.10, 0.75)            | 0.06 (- 0.17, 0.30)            | - 0.15 (- 0.55, 0.25)          |                          |                          |
|       | - 0.24 (- 0.61, 0.13)          | - <b>0.30 (- 0.58, - 0.01)</b> | 0.18 (- 0.25, 0.60)            | - 0.09 (- 0.33, 0.15)          | - 0.30 (- 0.70, 0.10)          |                          |                          |
|       | - 0.02 (- 0.32, 0.28)          | - 0.07 (- 0.25, 0.11)          | <b>0.40 (0.02, 0.78)</b>       | 0.13 (- 0.05, 0.32)            | - 0.08 (- 0.43, 0.28)          |                          |                          |
|       | - <b>0.42 (- 0.74, - 0.09)</b> | - <b>0.47 (- 0.69, - 0.25)</b> | 0.00 (- 0.40, 0.40)            | - <b>0.27 (- 0.47, - 0.05)</b> | - <b>0.48 (- 0.86, - 0.10)</b> |                          |                          |
|       | 0.08 (- 0.23, 0.39)            | 0.02 (- 0.16, 0.21)            | <b>0.50 (0.11, 0.89)</b>       | <b>0.23 (0.02, 0.44)</b>       | 0.02 (- 0.35, 0.38)            |                          |                          |
|       | - 0.30 (- 0.68, 0.06)          | - <b>0.36 (- 0.62, - 0.09)</b> | 0.12 (- 0.34, 0.56)            | - 0.15 (- 0.46, 0.16)          | - 0.36 (- 0.79, 0.06)          |                          |                          |
|       | 0.00 (- 0.34, 0.35)            | - 0.05 (- 0.32, 0.21)          | <b>0.42 (0.08, 0.76)</b>       | 0.15 (- 0.09, 0.40)            | - 0.06 (- 0.44, 0.33)          |                          |                          |
|       | - <b>0.44 (- 0.83, - 0.05)</b> | - <b>0.49 (- 0.81, - 0.17)</b> | - 0.02 (- 0.40, 0.36)          | - 0.29 (- 0.59, 0.02)          | - <b>0.50 (- 0.92, - 0.07)</b> |                          |                          |
|       | - 0.02 (- 0.36, 0.33)          | - 0.07 (- 0.34, 0.19)          | <b>0.40 (0.13, 0.67)</b>       | 0.13 (- 0.11, 0.39)            | - 0.08 (- 0.46, 0.31)          |                          |                          |
|       | - <b>0.55 (- 0.94, - 0.15)</b> | - <b>0.60 (- 0.93, - 0.28)</b> | - 0.13 (- 0.51, 0.25)          | - <b>0.40 (- 0.71, - 0.08)</b> | - <b>0.61 (- 1.03, - 0.18)</b> |                          |                          |
|       | - 0.22 (- 0.54, 0.11)          | - <b>0.27 (- 0.50, - 0.04)</b> | 0.20 (- 0.18, 0.59)            | - 0.06 (- 0.24, 0.12)          | - 0.28 (- 0.63, 0.08)          |                          |                          |
|       | - <b>0.64 (- 1.02, - 0.26)</b> | - <b>0.70 (- 1.01, - 0.39)</b> | - 0.22 (- 0.67, 0.21)          | - <b>0.49 (- 0.75, - 0.23)</b> | - <b>0.70 (- 1.12, - 0.29)</b> |                          |                          |
|       | - 0.15 (- 0.48, 0.17)          | - 0.21 (- 0.43, 0.02)          | 0.27 (- 0.12, 0.65)            | 0.00 (- 0.18, 0.18)            | - 0.21 (- 0.57, 0.15)          |                          |                          |
|       | - <b>0.61 (- 0.99, - 0.23)</b> | - <b>0.67 (- 0.97, - 0.36)</b> | - 0.19 (- 0.64, 0.25)          | - <b>0.46 (- 0.72, - 0.20)</b> | - <b>0.67 (- 1.09, - 0.25)</b> |                          |                          |
|       | - 0.04 (- 0.36, 0.29)          | - 0.09 (- 0.32, 0.14)          | <b>0.38 (0.03, 0.73)</b>       | 0.11 (- 0.10, 0.33)            | - 0.10 (- 0.46, 0.27)          |                          |                          |
|       | <b>0.57 (0.29, 0.84)</b>       | <b>0.51 (0.36, 0.67)</b>       | <b>0.99 (0.64, 1.33)</b>       | <b>0.72 (0.59, 0.85)</b>       | <b>0.51 (0.19, 0.83)</b>       |                          |                          |
|       | Saxa2.5                        | - 0.05 (- 0.33, 0.22)          | 0.42 (- 0.02, 0.86)            | 0.15 (- 0.14, 0.45)            | - 0.06 (- 0.48, 0.36)          |                          |                          |
|       |                                | Saxa5                          | <b>0.47 (0.09, 0.85)</b>       | <b>0.21 (0.01, 0.40)</b>       | - 0.01 (- 0.36, 0.35)          |                          |                          |
|       |                                |                                | Sema14                         | - 0.27 (- 0.63, 0.11)          | - 0.48 (- 0.95, 0.00)          |                          |                          |
|       |                                |                                |                                | Sita100                        | - 0.21 (- 0.56, 0.13)          |                          |                          |



Table with 6 columns: Alo25, Erru15/Sita100, Erru5, Erru5/Sita100, Lina5, PBO. It shows pairwise comparisons of treatments with posterior medians and 95% credible intervals.

Table with 6 columns: Alo25, Saxa2.5, Saxa5, Semal4, Sita100, Vilda50bid. It shows pairwise comparisons of treatments with posterior medians and 95% credible intervals.

The results presented in the table correspond to pairwise comparison of the treatment in the row vs. the treatment in the column. Posterior median of mean difference is presented with 95% credible interval. For difference in mean change from baseline, lower values (< 0) indicate more favorable results. For example, the mean difference for Alo25 vs. placebo is - 0.50, indicating Alo25 had a 0.50% greater reduction in HbA1c than placebo. Credible intervals not including 0 indicate statistically significant differences, which are highlighted in bold in the table. Alo alogliptin, bid twice a day, Cana canagliflozin, Dapa dapagliflozin, Empa empagliflozin, Ertu ertugliflozin, Lina linagliptin, Lira liraglutide, N/A not applicable, Pbo placebo, Saxa saxagliptin, Sema semaglutide, Sita sitagliptin, Vilda vildagliptin

Lautsch et al., 2021 [68].: Table 7

Supplementary Table 7. League table presenting pairwise treatment comparisons in odds ratio (95% CrI) for number of patients meeting HbA1c target (<7%)

Large league table showing pairwise treatment comparisons in odds ratio (95% CrI) for number of patients meeting HbA1c target (<7%). Columns include treatments like Alo25, Cana100, Dapa10, etc.

*Tsapas 2020 [102]. Pairwise meta-analysis results*

Pairwise meta-analysis results for glucose-lowering drugs given as monotherapy in drug naïve patients.

| Outcome/Comparison   |                  | Number of trials | Effect estimate MD/OR (95% CI) | Heterogeneity I <sup>2</sup> (%) |
|--|------------------|------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| <b>Change from baseline in HbA<sub>1c</sub> (all patients)</b>   |                  |                  |                                |                                  |
| aGIs vs  | Placebo          | 12               | -0.80<br>(-0.98, -0.63)        | 63.7                             |
|  | SU               | 4                | 0.30<br>(-0.17, 0.77)          | 82.5                             |
| Dapagliflozin vs   | Placebo          | 3                | -0.65<br>(-0.98, -0.32)        | 87.8                             |
|  | Pioglitazone     | 4                | 0.34<br>(0.22, 0.45)           | 8.8                              |
| DPP-4i vs  |                  | Placebo          | 14                             | -0.54<br>(-0.62, -0.45)          |
|  | SU               | 2                | 0.08<br>(-0.08, 0.24)          | 0.0                              |
| Empagliflozin vs   | DPP-4i           | 2                | -0.20<br>(-0.31, -0.09)        | 0.0                              |
| Meglitinide vs   | Placebo          | 2                | -0.40<br>(-0.62, -0.19)        | 82.4                             |
|  | SU               | 4                | -0.19<br>(-0.41, 0.02)         | 65.0                             |
| Metformin vs   | AGIs             | 4                | -0.02<br>(-0.13, 0.09)         | 0.0                              |
|  | Dapagliflozin    | 3                | 0.08<br>(-0.23, 0.38)          | 74.4                             |
|  | DPP-4i           | 12               | -0.28<br>(-0.40, -0.15)        | 79.9                             |
|  | Liraglutide      | 2                | 0.37<br>(-0.79, 1.54)          | 68.0                             |
|  | Pioglitazone     | 8                | -0.04<br>(-0.13, 0.06)         | 26.2                             |
| SU vs  | Placebo          | 7                | -1.22<br>(-1.98, -0.45)        | 98.0                             |
|  | SU               | 10               | 0.04<br>(-0.06, 0.15)          | 0.0                              |
| Pioglitazone vs  | SU               | 7                | 0.04<br>(-0.17, 0.25)          | 35.7                             |
| SU vs  | Placebo          | 2                | -0.81<br>(-1.01, -0.60)        | 55.2                             |
| <b>All-cause mortality (patients at low cardiovascular risk)</b> |                  |                  |                                |                                  |
| aGIs vs.   | Placebo          | 13               | 1.08<br>(0.36, 3.25)           | 0.0                              |
|  | SU               | 6                | 1.00<br>(0.20, 5.01)           | 0.0                              |
| Dapagliflozin vs   | Placebo          | 3                | 1.00<br>(0.09, 10.55)          | 0.0                              |
|  | Pioglitazone     | 4                | 0.79<br>(0.11, 5.47)           | 0.0                              |
| DPP-4i vs  |                  | Placebo          | 13                             | 1.00<br>(0.36, 2.75)             |
|  | Empagliflozin vs | DPP-4i           | 2                              | 1.30<br>(0.22, 7.78)             |
| Meglitinide vs   |                  | Placebo          | 2                              | 1.00<br>(0.06, 17.77)            |
|  | SU vs            | SU               | 4                              | 1.00<br>(0.14, 7.20)             |
| Metformin vs   |                  | AGIs             | 4                              | 1.00<br>(0.14, 7.18)             |
|  | Dapagliflozin    | 3                | 0.77<br>(0.14, 4.39)           | 0.0                              |
|  | DPP-4i           | 13               | 1.36<br>(0.62, 2.98)           | 0.0                              |
|  | Liraglutide      | 2                | 1.00<br>(0.06, 16.36)          | 0.0                              |
|  | Pioglitazone     | 8                | 0.97<br>(0.32, 2.91)           | 0.0                              |
| SU vs  | Placebo          | 6                | 1.00<br>(0.20, 5.10)           | 0.0                              |
|  | SU               | 9                | 0.99<br>(0.62, 1.59)           | 0.0                              |
| Pioglitazone vs  | SU               | 8                | 0.66<br>(0.18, 2.37)           | 0.0                              |
| SU vs  | Placebo          | 3                | 1.00<br>(0.10, 10.13)          | 0.0                              |



|  |               |    |                        |     |
|--|---------------|----|------------------------|-----|
| <b>Cardiovascular mortality (patients at low cardiovascular risk)</b>          |               |    |                        |     |
| aGIs vs.   | Placebo       | 13 | 1.08<br>(0.36, 3.25)   | 0.0 |
|  | SU            | 6  | 1.00<br>(0.20, 5.01)   | 0.0 |
| Dapagliflozin vs   | Placebo       | 3  | 1.00<br>(0.09, 10.55)  | 0.0 |
| DPP-4i vs  | Pioglitazone  | 4  | 1.00<br>(0.13, 7.6)    | 0.0 |
|  | Placebo       | 12 | 1.18<br>(0.38, 3.70)   | 0.0 |
| Meglitinide  | Placebo       | 2  | 1.00<br>(0.06, 17.77)  | 0.0 |
|  | SU            | 4  | 1.00<br>(0.14, 7.20)   | 0.0 |
| Metformin  | AGIs          | 4  | 1.00<br>(0.14, 7.18)   | 0.0 |
|  | Dapagliflozin | 2  | 1.02<br>(0.14, 7.20)   | 0.0 |
|  | DPP-4i        | 12 | 1.08<br>(0.38, 3.09)   | 0.0 |
|  | Liraglutide   | 2  | 1.00<br>(0.06, 16.36)  | 0.0 |
|  | Pioglitazone  | 7  | 1.00<br>(0.22, 4.45)   | 0.0 |
|  | Placebo       | 6  | 1.00<br>(0.20, 5.10)   | 0.0 |
|  | SU            | 8  | 1.00<br>(0.25, 4.04)   | 0.0 |
| Pioglitazone vs  | SU            | 8  | 0.80<br>(0.21, 3.00)   | 0.0 |
| SU vs  | Placebo       | 3  | 1.00<br>(0.10, 10.13)  | 0.0 |
| <b>Hospitalization for heart failure (patients at low cardiovascular risk)</b> |               |    |                        |     |
| Metformin vs   | DPP-4i        | 3  | 1.00<br>(0.10, 10.13)  | 0.0 |
| <b>Myocardial infarction (patients at low cardiovascular risk)</b>             |               |    |                        |     |
| Metformin vs   | DPP-4i        | 10 | 1.67<br>(0.66, 4.19)   | 0.0 |
| DPP-4i vs  | Pioglitazone  | 3  | 0.72<br>(0.14, 3.77)   | 0.0 |
|  | Placebo       | 3  | 1.27<br>(0.23, 6.93)   | 0.0 |
| Metformin vs   | Dapagliflozin | 3  | 0.63<br>(0.12, 3.28)   | 0.0 |
|  | Pioglitazone  | 4  | 0.47<br>(0.09, 2.49)   | 0.0 |
|  | SU            | 3  | 1.26<br>(0.69, 2.30)   | 0.0 |
| Pioglitazone vs  | SU            | 3  | 1.00<br>(0.20, 5.00)   | 0.0 |
| <b>Diabetic retinopathy (patients at low cardiovascular risk)</b>              |               |    |                        |     |
| Metformin vs   | DPP-4i        | 2  | 1.00<br>(0.062, 16.27) | 0.0 |
| <b>Severe hypoglycemia (all patients)</b>                                      |               |    |                        |     |
| aGIs vs.   | Placebo       | 5  | 1.00<br>(0.16, 6.23)   | 0.0 |
| Dapagliflozin  | Placebo       | 2  | 1.00<br>(0.06, 17.41)  | 0.0 |
| Metformin vs   | DPP-4i        | 11 | 1.00<br>(0.36, 2.81)   | 0.0 |
| DPP-4i vs  | Pioglitazone  | 4  | 1.00<br>(0.13, 7.6)    | 0.0 |
|  | Placebo       | 9  | 1.00<br>(0.26, 3.89)   | 0.0 |
| Empagliflozin vs   | DPP-4i        | 2  | 1.75<br>(0.11, 26.73)  | 0.0 |
| Meglitinide vs   | Placebo       | 2  | 1.00<br>(0.06, 17.77)  | 0.0 |
|  | AGIs          | 3  | 1.00<br>(0.10, 9.70)   | 0.0 |
| Metformin vs   | Dapagliflozin | 3  | 1.00<br>(0.10, 9.95)   | 0.0 |
|  | Pioglitazone  | 3  | 1.00<br>(0.10, 9.88)   | 0.0 |
|  | Placebo       | 3  | 2.08<br>(0.28, 15.64)  | 0.0 |
|  | SU            | 5  | 0.31<br>(0.10, 1.02)   | 0.0 |
| SU vs  | Placebo       | 2  | 3.52<br>(0.36, 34.67)  | 0.0 |



| <b>Stroke</b>    |         |   |                      |      |
|------------------|---------|---|----------------------|------|
| Dapagliflozin vs | Placebo | 2 | 1.31<br>(0.22, 7.82) | 46.5 |
| Metformin vs     | DPP-4i  | 7 | 1.26<br>(0.38, 4.22) | 0.0  |
| DPP-4i vs        | Placebo | 3 | 0.86<br>(0.13, 5.52) | 0.0  |

Treatment estimates are mean differences (MDs) and 95% confidence intervals (CIs) for change in glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) and odds ratios (ORs) and 95% CIs for the remaining outcomes. aGIs=alpha-glucosidase inhibitors. DPP-4i=dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. ER=extended release. po=per os. sc=subcutaneous. SU=sulphonylureas.

**Pairwise meta-analysis results for glucose-lowering drugs given as add-on to metformin-based therapy.**

| <b>Outcome/Comparison</b>                       |                  | <b>Number of trials</b> | <b>Effect estimate MD/OR<br/>(95% CI)</b> | <b>Heterogeneity I<sup>2</sup><br/>(%)</b> |
|---|------------------|-------------------------|---|--|
| <b>Glycemic outcomes</b>                        |                  |                         |   |  |
| <b>Change from baseline in HbA<sub>1c</sub></b> |                  |                         |   |  |
| aGIs vs.  | DPP-4i           | 2                       | 0.09<br>(0.00, 0.19)                      | 0.0  |
|   | Pioglitazone     | 2                       | 0.29<br>(-0.20, 0.77)                     | 83.0                                       |
|   | Placebo          | 8                       | -0.59<br>(-0.74, -0.45)                   | 0.0  |
| Basal insulin vs                                | DPP-4i           | 5                       | 0.01<br>(-0.68, 0.70)                     | 94.5                                       |
|   | Pioglitazone     | 3                       | -0.59<br>(-0.95, -0.23)                   | 0.0  |
|   | Placebo          | 6                       | -0.75<br>(-0.88, -0.62)                   | 69.3                                       |
|   | Prandial insulin | 3                       | 0.13<br>(-0.00, 0.26)                     | 0.0  |
|   | Premixed insulin | 8                       | 0.14<br>(0.08, 0.20)                      | 0.0  |
| Basal bolus insulin vs                          | Premixed insulin | 8                       | 0.01<br>(-0.14, 0.16)                     | 61.3                                       |
| Canagliflozin vs                                | DPP-4i           | 2                       | -0.22<br>(-0.51, 0.08)                    | 90.3                                       |
|   | Placebo          | 8                       | -0.56<br>(-0.77, -0.36)                   | 95.1                                       |
| Dapagliflozin vs                                | DPP-4i           | 4                       | -0.07<br>(-0.34, 0.20)                    | 63.1                                       |
|   | Placebo          | 15                      | -0.49<br>(-0.61, -0.37)                   | 89.0                                       |
|   | SU               | 2                       | -0.06<br>(-0.52, 0.40)                    | 92.3                                       |



|                   |                  |    |                           |      |
|-------------------|------------------|----|---------------------------|------|
| DPP-4i vs         | Pioglitazone     | 7  | 0.03<br>(-0.17, 0.24)     | 85.4 |
|                   | Placebo          | 68 | -0.55<br>(-0.61, -0.47)   | 93.9 |
|                   | SU               | 18 | 0.04<br>(-0.12, 0.20)     | 97.7 |
| Dulaglutide vs    | Placebo          | 5  | -0.73<br>(-0.86, -0.61)   | 65.8 |
|                   | Basal insulin    | 3  | -0.25<br>(-0.36 to -0.13) | 14.9 |
| Empagliflozin vs  | DPP-4i vs        | 2  | -0.17<br>(-0.38, 0.03)    | 0.0  |
|                   | Placebo          | 10 | -0.55<br>(-0.66, -0.45)   | 71.9 |
| Ertugliflozin vs  | Placebo          | 4  | -0.57<br>(-0.83, -0.31)   | 86.9 |
| Exenatide vs      | Basal insulin    | 3  | 0.05<br>(-0.09, 0.18)     | 0.0  |
|                   | Placebo          | 11 | -0.68<br>(-0.87, -0.49)   | 75.2 |
|                   | Prandial insulin | 3  | -0.02<br>(-0.14, 0.09)    | 0.0  |
|                   | Premixed insulin | 2  | 0.44<br>(-0.20, 1.09)     | 89.2 |
|                   | SU               | 3  | 0.16<br>(-0.24, 0.56)     | 90.6 |
| Exenatide ER vs   | Basal insulin    | 2  | -0.30<br>(-0.52, -0.09)   | 53.9 |
|                   | DPP-4i           | 2  | -0.52<br>(-0.77, -0.28)   | 22.3 |
|                   | Placebo          | 3  | -0.66<br>(-0.82, -0.50)   | 0.0  |
| Liraglutide vs    | Basal insulin    | 4  | 0.03<br>(-0.18, 0.23)     | 71.7 |
|                   | DPP-4i           | 6  | -0.39<br>(-0.61, -0.17)   | 85.9 |
|                   | Placebo          | 20 | -0.75<br>(-0.90, -0.60)   | 90.1 |
|                   | Prandial insulin | 3  | -0.21<br>(-0.54, 0.11)    | 75.1 |
|                   | SU               | 2  | -0.19<br>(-0.41, 0.04)    | 64.3 |
| Lixisenatide vs   | Placebo          | 11 | -0.44<br>(-0.55, -0.33)   | 70.2 |
| Meglitinide vs    | Placebo          | 2  | -0.60<br>(-1.02, -0.18)   | 74.1 |
|                   | SU               | 5  | -0.07<br>(-0.33, 0.18)    | 92.9 |
| Pioglitazone vs   | Placebo          | 12 | -0.65<br>(-0.84, -0.46)   | 90.8 |
|                   | SU               | 14 | -0.08<br>(-0.21, 0.06)    | 74.6 |
| Semaglutide po vs | DPP-4i           | 2  | -0.36<br>(-0.54, -0.18)   | 39.0 |
|                   | Placebo          | 4  | -0.84<br>(-1.02, -0.66)   | 77.3 |
| Semaglutide sc vs | Placebo          | 4  | -1.34<br>(-1.76, -0.93)   | 95.4 |
| SU vs             | Placebo          | 8  | -0.66<br>(-1.04, -0.29)   | 92.9 |



|                            |                  |    |                       |      |
|----------------------------|------------------|----|-----------------------|------|
| <b>Severe hypoglycemia</b> |                  |    |                       |      |
| aGIs vs.                   | DPP-4i           | 2  | 1.00<br>(0.06, 16.13) | 0.0  |
|                            | Placebo          | 6  | 1.33<br>(0.30, 6.01)  | 0.0  |
| Basal insulin vs           | DPP-4i           | 3  | 2.16<br>(0.40, 11.81) | 0.0  |
|                            | Pioglitazone     | 2  | 1.00<br>(0.06, 16.74) | 0.0  |
|                            | Placebo          | 6  | 1.59<br>(0.35, 7.24)  | 0.0  |
|                            | Premixed insulin | 8  | 0.75<br>(0.47, 1.20)  | 0.0  |
| Basal bolus insulin vs     | Premixed insulin | 8  | 1.12<br>(0.79, 1.60)  | 0.0  |
| Canagliflozin vs           | DPP-4i           | 3  | 1.12<br>(0.55, 2.31)  | 0.0  |
|                            | Placebo          | 5  | 1.05<br>(0.65, 1.68)  | 0.0  |
| Dapagliflozin vs           | DPP-4i           | 2  | 1.00<br>(0.06, 16.25) | 0.0  |
|                            | Placebo          | 10 | 0.72<br>(0.53, 1.00)  | 0.0  |
|                            | SU               | 2  | 0.25<br>(0.03, 2.24)  | 0.0  |
| DPP-4i vs                  | Pioglitazone     | 6  | 1.52<br>(0.43, 5.41)  | 0.0  |
|                            | Placebo          | 57 | 1.07<br>(0.95, 1.22)  | 0.0  |
|                            | SU               | 17 | 0.15<br>(0.09, 0.23)  | 0.0  |
| Dulaglutide vs             | Basal insulin    | 3  | 0.56<br>(0.29, 1.08)  | 0.0  |
|                            | Placebo          | 5  | 0.89<br>(0.64, 1.24)  | 0.0  |
| Empagliflozin vs           | Placebo          | 9  | 0.89<br>(0.61, 1.30)  | 0.0  |
| Ertugliflozin vs           | Placebo          | 4  | 1.00<br>(0.21, 4.83)  | 0.0  |
| Exenatide vs               | Basal insulin    | 2  | 0.87<br>(0.35, 2.17)  | 0.0  |
|                            | Placebo          | 9  | 1.50<br>(0.42, 5.41)  | 0.0  |
|                            | Prandial insulin | 3  | 0.37<br>(0.10, 1.39)  | 0.0  |
|                            | Premixed insulin | 2  | 0.12<br>(0.01, 1.23)  | 21.0 |
| Exenatide ER vs            | Basal insulin    | 2  | 1.00<br>(0.06, 16.08) | 0.0  |
|                            | DPP-4i           | 2  | 1.00<br>(0.06, 16.50) | 0.0  |
|                            | Placebo          | 4  | 1.13<br>(0.94, 1.36)  | 0.0  |
| Liraglutide vs             | Basal insulin    | 4  | 3.03<br>(0.90, 10.17) | 0.0  |
|                            | DPP-4i           | 6  | 1.20<br>(0.28, 5.10)  | 0.0  |
|                            | Placebo          | 14 | 0.78<br>(0.61, 0.98)  | 0.0  |
|                            | Prandial insulin | 3  | 0.70<br>(0.21, 2.34)  | 0.0  |
| Lixisenatide vs            | Placebo          | 12 | 0.89<br>(0.54, 1.49)  | 0.0  |
| Meglitinide vs             | Placebo          | 3  | 1.00<br>(0.10, 10.15) | 0.0  |
|                            | SU               | 2  | 0.26<br>(0.02, 2.68)  | 0.0  |
| Pioglitazone vs            | Placebo          | 6  | 1.96<br>(1.00, 3.84)  | 0.0  |
|                            | SU               | 5  | 0.11<br>(0.03, 0.37)  | 30.8 |
| Semaglutide po vs          | Placebo          | 2  | 1.75<br>(0.89, 3.43)  | 0.0  |
| Semaglutide sc vs          | Placebo          | 4  | 1.08<br>(0.91, 1.27)  | 0.0  |
| SU vs                      | Placebo          | 7  | 2.42<br>(0.72, 8.17)  | 0.0  |





| Mortality and vascular endpoints in patients at increased cardiovascular risk |         |   |                      |      |
|---|---------|---|----------------------|------|
| <b>All-cause mortality</b>  |         |   |                      |      |
| Canagliflozin vs  | Placebo | 2 | 0.98<br>(0.86, 1.11) | 74.3 |
| Dapagliflozin vs  | Placebo | 2 | 0.89<br>(0.80, 0.99) | 47.8 |
| Empagliflozin vs  | Placebo | 2 | 0.67<br>(0.55, 0.81) | 0.0  |
| DPP-4i vs   | Placebo | 4 | 1.02<br>(0.94, 1.09) | 13.8 |
| Semaglutide po vs   | Placebo | 2 | 0.50<br>(0.31, 0.83) | 0.0  |
| <b>Cardiovascular mortality</b>   |         |   |                      |      |
| Canagliflozin vs  | Placebo | 2 | 0.96<br>(0.83, 1.12) | 77.0 |
| Dapagliflozin vs  | Placebo | 2 | 0.91 (0.79, 1.06)    | 49.6 |
| Empagliflozin vs  | Placebo | 2 | 0.61<br>(0.49, 0.77) | 0.0  |
| DPP-4i vs   | Placebo | 4 | 0.99<br>(0.91, 1.08) | 0.0  |
| Semaglutide po vs   | Placebo | 2 | 0.51<br>(0.28, 0.94) | 0.0  |
| <b>Amputation</b>   |         |   |                      |      |
| Canagliflozin vs  | Placebo | 2 | 1.65<br>(1.30, 2.08) | 88.2 |
| Dapagliflozin vs  | Placebo | 2 | 1.11<br>(0.86, 1.42) | 0.0  |
| <b>Hospitalization for heart failure</b>                                      |         |   |                      |      |
| Canagliflozin vs  | Placebo | 2 | 0.72<br>(0.60, 0.86) | 58.2 |
| Dapagliflozin vs  | Placebo | 2 | 0.74<br>(0.64, 0.86) | 0.0  |
| DPP-4i vs   | Placebo | 4 | 1.06<br>(0.96, 1.18) | 53.5 |
| Semaglutide po vs   | Placebo | 2 | 0.84<br>(0.47, 1.50) | 0.0  |
| <b>Myocardial infarction</b>  |         |   |                      |      |
| Canagliflozin vs  | Placebo | 2 | 0.96<br>(0.81, 1.14) | 0.0  |
| Empagliflozin vs  | Placebo | 2 | 0.92<br>(0.74, 1.13) | 0.0  |
| DPP-4i vs   | Placebo | 4 | 1.01<br>(0.92, 1.10) | 0.0  |
| Semaglutide po vs   | Placebo | 2 | 1.12<br>(0.71, 1.76) | 0.0  |
| <b>Diabetic retinopathy</b>   |         |   |                      |      |
| DPP-4i vs   | Placebo | 4 | 1.19<br>(0.99, 1.43) | 62.1 |
| Semaglutide po vs   | Placebo | 2 | 1.23<br>(0.91, 1.68) | 0.0  |
| <b>Stroke</b>   |         |   |                      |      |
| Canagliflozin vs  | Placebo | 2 | 0.93<br>(0.76, 1.13) | 45.4 |
| Empagliflozin vs  | Placebo | 2 | 1.19<br>(0.89, 1.58) | 0.0  |
| DPP-4i vs   | Placebo | 4 | 0.99<br>(0.87, 1.13) | 0.0  |
| Semaglutide po vs   | Placebo | 2 | 0.78<br>(0.38, 1.56) | 0.0  |



| Mortality and vascular endpoints in patients at low cardiovascular risk |                  |    |                       |     |
|---|------------------|----|-----------------------|-----|
| <b>All-cause mortality</b>  |                  |    |                       |     |
| aGIs vs.  | DPP-4i           | 2  | 1.00<br>(0.06, 16.13) | 0.0 |
|   | Pioglitazone     | 2  | 1.00<br>(0.06, 16.20) | 0.0 |
|   | Placebo          | 9  | 1.00<br>(0.27, 3.72)  | 0.0 |
| Basal insulin vs  | DPP-4i           | 5  | 0.53<br>(0.11, 2.60)  | 0.0 |
|   | Pioglitazone     | 3  | 1.00<br>(0.10, 9.98)  | 0.0 |
|   | Placebo          | 6  | 0.78<br>(0.20, 3.01)  | 0.0 |
|   | Prandial insulin | 3  | 0.36<br>(0.11, 1.15)  | 0.0 |
|   | Premixed insulin | 8  | 0.62<br>(0.31, 1.23)  | 0.0 |
| Basal bolus insulin vs  | Premixed insulin | 8  | 1.68<br>(0.60, 4.65)  | 0.0 |
| Canagliflozin vs  | DPP-4i           | 3  | 1.18<br>(0.27, 5.22)  | 0.0 |
|   | Placebo          | 5  | 1.00<br>(0.23, 4.27)  | 0.0 |
| Dapagliflozin vs  | DPP-4i           | 2  | 3.02<br>(0.31, 29.09) | 0.0 |
|   | Placebo          | 14 | 1.44<br>(0.66, 3.15)  | 0.0 |
|   | SU               | 2  | 0.45<br>(0.10, 2.03)  | 0.0 |
| DPP-4i vs   | Pioglitazone     | 7  | 0.91<br>(0.28, 2.96)  | 0.0 |
|   | Placebo          | 66 | 0.77<br>(0.53, 1.12)  | 0.0 |
|   | SU               | 19 | 0.76<br>(0.47, 1.22)  | 0.0 |
| Dulaglutide vs  | Basal insulin    | 3  | 0.43<br>(0.12, 1.50)  | 0.0 |
|   | Placebo          | 4  | 1.40<br>(0.29, 6.73)  | 0.0 |
| Empagliflozin vs  | Placebo          | 8  | 1.35<br>(0.45, 4.08)  | 0.0 |
| Ertugliflozin vs  | Placebo          | 4  | 0.76<br>(0.21, 2.69)  | 0.0 |
| Exenatide vs  | Basal insulin    | 2  | 1.00<br>(0.06, 16.33) | 0.0 |
|   | Placebo          | 10 | 1.00<br>(0.27, 3.68)  | 0.0 |
|   | Prandial insulin | 2  | 2.00<br>(0.18, 22.57) | 0.0 |
|   | Premixed insulin | 2  | 0.59<br>(0.04, 7.91)  | 0.0 |
|   | SU               | 3  | 1.00<br>(0.32, 3.10)  | 0.0 |
| Exenatide ER vs   | Basal insulin    | 2  | 0.97<br>(0.10, 9.38)  | 0.0 |
|   | DPP-4i           | 2  | 0.50<br>(0.05, 5.51)  | 0.0 |
|   | Placebo          | 3  | 1.00<br>(0.24, 4.13)  | 0.0 |
| Liraglutide vs  | Basal insulin    | 4  | 1.00<br>(0.14, 7.14)  | 0.0 |
|   | DPP-4i           | 6  | 0.67<br>(0.19, 2.33)  | 0.0 |
|   | Placebo          | 20 | 0.86<br>(0.43, 1.72)  | 0.0 |
|   | Prandial insulin | 3  | 1.00<br>(0.10, 9.68)  | 0.0 |
| Lixisenatide vs   | Placebo          | 11 | 0.55<br>(0.26, 1.18)  | 0.0 |
| Meglitinide vs  | Placebo          | 3  | 1.13<br>(0.20, 6.45)  | 0.0 |
|   | SU               | 4  | 1.53<br>(0.31, 7.50)  | 0.0 |
| Pioglitazone vs   | Placebo          | 12 | 1.12<br>(0.42, 3.00)  | 0.0 |



|                                 |                  |    |                       |     |
|---------------------------------|------------------|----|-----------------------|-----|
|                                 | SU               | 11 | 0.64<br>(0.22, 1.89)  | 0.0 |
| Semaglutide po vs               | DPP-4i           | 2  | 0.49<br>(0.13, 1.76)  | 0.0 |
|                                 | Placebo          | 2  | 2.52<br>(0.39, 16.21) | 0.0 |
| Semaglutide sc vs               | Placebo          | 3  | 1.00<br>(0.10, 10.08) | 0.0 |
| SU vs                           | Placebo          | 8  | 0.70<br>(0.22, 2.18)  | 0.0 |
| <b>Cardiovascular mortality</b> |                  |    |                       |     |
| aGIs vs.                        | DPP-4i           | 2  | 1.00<br>(0.06, 16.13) | 0.0 |
|                                 | Pioglitazone     | 2  | 1.00<br>(0.06, 16.20) | 0.0 |
|                                 | Placebo          | 9  | 1.00<br>(0.27, 3.72)  | 0.0 |
| Basal insulin vs                | DPP-4i           | 4  | 1.00<br>(0.13, 7.49)  | 0.0 |
|                                 | Pioglitazone     | 3  | 1.00<br>(0.10, 9.98)  | 0.0 |
|                                 | Placebo          | 6  | 1.00<br>(0.24, 4.21)  | 0.0 |
|                                 | Prandial insulin | 2  | 0.16<br>(0.03, 0.88)  | 0.0 |
|                                 | Premixed insulin | 6  | 0.83<br>(0.36, 1.93)  | 0.0 |
| Basal bolus insulin vs          | Premixed insulin | 8  | 1.34<br>(0.46, 3.88)  | 0.0 |
| Canagliflozin vs                | DPP-4i           | 2  | 3.13<br>(0.29, 33.70) | 0.0 |
|                                 | Placebo          | 5  | 1.00<br>(0.23, 4.27)  | 0.0 |
| Dapagliflozin vs                | Placebo          | 10 | 0.84<br>(0.27, 2.65)  | 0.0 |
|                                 | SU               | 2  | 0.25<br>(0.03, 2.24)  | 0.0 |
| DPP-4i vs                       | Pioglitazone     | 7  | 1.13<br>(0.29, 4.43)  | 0.0 |
|                                 | Placebo          | 59 | 0.87<br>(0.56, 1.35)  | 0.0 |
|                                 | SU               | 17 | 0.69<br>(0.36, 1.33)  | 0.0 |
| Dulaglutide vs                  | Basal insulin    | 2  | 0.24<br>(0.04, 1.58)  | 0.0 |
|                                 | Placebo          | 4  | 1.23<br>(0.16, 9.23)  | 0.0 |
| Empagliflozin vs                | Placebo          | 7  | 1.50<br>(0.40, 5.55)  | 0.0 |
| Ertugliflozin vs                | Placebo          | 4  | 0.67<br>(1.15, 3.01)  | 0.0 |
| Exenatide vs                    | Basal insulin    | 2  | 1.00<br>(0.06, 16.33) | 0.0 |
|                                 | Placebo          | 10 | 1.00<br>(0.27, 3.68)  | 0.0 |
|                                 | Prandial insulin | 2  | 2.00<br>(0.18, 22.57) | 0.0 |
|                                 | Premixed insulin | 2  | 0.59<br>(0.04, 7.91)  | 0.0 |
|                                 | SU               | 2  | 1.00<br>(0.06, 16.18) | 0.0 |
| Exenatide ER vs                 | DPP-4i           | 2  | 1.00<br>(0.06, 16.50) | 0.0 |
|                                 | Placebo          | 3  | 1.00<br>(0.13, 7.63)  | 0.0 |
| Liraglutide vs                  | Basal insulin    | 4  | 1.00<br>(0.14, 7.14)  | 0.0 |
|                                 | DPP-4i           | 5  | 0.47<br>(0.10, 2.15)  | 0.0 |
|                                 | Placebo          | 20 | 0.84<br>(0.39, 1.79)  | 0.0 |
|                                 | Prandial insulin | 3  | 1.00<br>(0.10, 9.68)  | 0.0 |
| Lixisenatide vs                 | Placebo          | 11 | 0.71<br>(0.28, 1.80)  | 0.0 |
| Meglitinide vs                  | Placebo          | 3  | 1.13<br>(0.20, 6.45)  | 0.0 |
|                                 | SU               | 3  | 1.00                  | 0.0 |
|                                 |                  |    | (0.10, 10.08)         |     |



|  |                  |    |                       |      |
|--|------------------|----|-----------------------|------|
| Pioglitazone vs                          | Placebo          | 12 | 1.09<br>(0.37, 3.15)  | 0.0  |
|  | SU               | 11 | 1.00<br>(0.30, 3.28)  | 0.0  |
| Semaglutide po vs                        | DPP-4i           | 2  | 0.54<br>(0.08, 3.57)  | 7.1  |
| Semaglutide sc vs                        | Placebo          | 3  | 1.00<br>(0.10, 10.08) | 0.0  |
| SU vs                                    | Placebo          | 8  | 0.80<br>(0.21, 2.99)  | 0.0  |
| <b>Amputation</b>                        |                  |    |                       |      |
| Basal insulin vs                         | DPP-4i           | 2  | 0.48<br>(0.04, 5.38)  | 0.0  |
| DPP-4i vs                                | Placebo          | 2  | 0.59<br>(0.08, 4.49)  | 0.0  |
|  | SU               | 2  | 1.71<br>(0.13, 23.08) | 0.0  |
| Empagliflozin vs                         | Placebo          | 3  | 1.00<br>(0.09, 11.10) | 0.0  |
| Ertugliflozin vs                         | Placebo          | 2  | 3.27<br>(0.25, 42.75) | 0.0  |
| Liraglutide vs                           | Placebo          | 2  | 1.00<br>(0.06, 17.93) | 0.0  |
| <b>Hospitalization for heart failure</b> |                  |    |                       |      |
| Basal insulin vs                         | DPP-4i           | 2  | 1.98<br>(0.17, 22.49) | 0.0  |
| DPP-4i vs                                | Placebo          | 8  | 0.81<br>(0.23, 2.87)  | 0.0  |
|  | SU               | 3  | 0.60<br>(0.08, 4.54)  | 0.0  |
| Liraglutide vs                           | Basal insulin    | 2  | 0.50<br>(0.04, 5.54)  | 0.0  |
|  | Placebo          | 6  | 0.84<br>(0.21, 3.44)  | 0.0  |
| Pioglitazone vs                          | SU               | 2  | 2.00<br>(0.18, 22.48) | 0.0  |
| Semaglutide po vs                        | DPP4i            | 2  | 0.21<br>(0.03, 1.35)  | 0.0  |
| <b>Myocardial infarction</b>             |                  |    |                       |      |
| Basal insulin vs                         | DPP-4i           | 2  | 0.51<br>(0.04, 5.90)  | 0.0  |
|  | Placebo          | 2  | 1.00<br>(0.06, 17.41) | 0.0  |
|  | Premixed insulin | 5  | 0.57<br>(0.26, 1.28)  | 53.2 |
| Basal bolus insulin vs                   | Premixed insulin | 6  | 1.16<br>(0.40, 3.33)  | 0.0  |
| Canagliflozin vs                         | DPP-4i           | 2  | 0.37<br>(0.05, 2.59)  | 0.0  |
|  | Placebo          | 2  | 0.65<br>(0.18, 2.28)  | 0.0  |
| Dapagliflozin vs                         | DPP-4i           | 3  | 1.00<br>(0.17, 5.78)  | 0.0  |
|  | Placebo          | 10 | 0.51<br>(0.21, 1.24)  | 0.0  |
|  | SU               | 2  | 0.33<br>(0.05, 2.12)  | 0.0  |
| DPP-4i vs                                | Pioglitazone     | 2  | 0.47<br>(0.06, 3.81)  | 0.0  |
|  | Placebo          | 37 | 0.92<br>(0.60, 1.40)  | 0.0  |
|  | SU               | 11 | 0.74<br>(0.47, 1.16)  | 22.7 |
| Dulaglutide vs                           | Basal insulin    | 3  | 0.44<br>(0.14, 1.38)  | 6.1  |
|  | Placebo          | 3  | 0.78<br>(0.18, 3.38)  | 24.1 |
| Empagliflozin vs                         | Placebo          | 6  | 1.00<br>(0.35, 2.83)  | 0.0  |
| Ertugliflozin vs                         | Placebo          | 3  | 0.82<br>(0.28, 2.42)  | 0.0  |
| Exenatide ER vs                          | Placebo          | 3  | 0.23<br>(0.04, 1.37)  | 0.0  |
| Liraglutide vs                           | Basal insulin    | 2  | 1.00<br>(0.10, 9.70)  | 0.0  |
|  | DPP-4i           | 3  | 1.13<br>(0.20, 6.43)  | 0.0  |



|                             |                  |    |                       |      |
|-----------------------------|------------------|----|-----------------------|------|
|                             | Placebo          | 9  | 1.30<br>(0.58, 2.93)  | 0.0  |
|                             | Prandial insulin | 2  | 0.50<br>(0.05, 5.53)  | 0.0  |
| Lixisenatide vs             | Placebo          | 9  | 0.64<br>(0.31, 1.32)  | 0.0  |
| Meglitinide vs              | SU               | 2  | 0.22<br>(0.02, 2.24)  | 0.0  |
| Pioglitazone vs             | Placebo          | 4  | 1.10<br>(0.20, 5.89)  | 0.0  |
| SU vs                       | Placebo          | 6  | 0.87<br>(0.31, 2.39)  | 0.0  |
| <b>Diabetic retinopathy</b> |                  |    |                       |      |
| Basal insulin vs            | Placebo          | 2  | 0.68<br>(0.17, 2.83)  | 0.0  |
| DPP-4i vs                   | Placebo          | 7  | 1.75<br>(0.67, 4.59)  | 0.0  |
|                             | SU               | 2  | 0.51<br>(0.21, 1.26)  | 0.0  |
| Empagliflozin vs            | Placebo          | 3  | 1.50<br>(0.15, 14.54) | 0.0  |
| Liraglutide vs              | Basal insulin    | 2  | 0.56<br>(0.12, 2.63)  | 0.0  |
|                             | DPP-4i           | 2  | 1.71<br>(0.13, 23.36) | 0.0  |
|                             | Placebo          | 5  | 0.89<br>(0.49, 1.64)  | 0.0  |
| Semaglutide po vs           | DPP-4i           | 2  | 0.70<br>(0.44, 1.11)  | 0.0  |
| Semaglutide sc vs           | Placebo          | 2  | 0.80<br>(0.29, 2.21)  | 68.1 |
| <b>Stroke</b>               |                  |    |                       |      |
| Basal insulin vs            | Placebo          | 4  | 0.60<br>(0.13, 2.76)  | 0.0  |
|                             | Premixed insulin | 7  | 0.70<br>(0.27, 1.84)  | 0.0  |
| Dapagliflozin vs            | DPP-4i           | 2  | 3.01<br>(0.31, 29.02) | 0.0  |
|                             | Placebo          | 4  | 0.91<br>(0.21, 3.92)  | 0.0  |
|                             | SU               | 2  | 3.01<br>(0.31, 28.99) | 0.0  |
| DPP-4i vs                   | Pioglitazone     | 4  | 0.76<br>(0.18, 3.14)  | 0.0  |
|                             | Placebo          | 29 | 0.84<br>(0.50, 1.44)  | 0.0  |
|                             | SU               | 10 | 0.45<br>(0.22, 0.91)  | 0.0  |
| Dulaglutide vs              | Basal insulin    | 3  | 0.86<br>(0.25, 2.94)  | 0.0  |
|                             | Placebo          | 2  | 2.07<br>(0.17, 25.56) | 0.0  |
| Empagliflozin vs            | Placebo          | 5  | 1.84<br>(0.51, 6.68)  | 0.0  |
| Ertugliflozin vs            | Placebo          | 3  | 0.79<br>(0.15, 4.10)  | 0.0  |
| Exenatide ER vs             | Placebo          | 2  | 1.38<br>(0.15, 12.86) | 0.0  |
| Liraglutide vs              | Basal insulin    | 3  | 0.60<br>(0.08, 4.57)  | 0.0  |
|                             | DPP-4i           | 2  | 0.50<br>(0.04, 5.61)  | 0.0  |
|                             | Placebo          | 7  | 0.95<br>(0.32, 2.81)  | 0.0  |
| Lixisenatide vs             | Placebo          | 5  | 0.76<br>(0.27, 2.16)  | 0.0  |
| Pioglitazone vs             | Placebo          | 4  | 1.26<br>(0.25, 6.51)  | 0.0  |
| Semaglutide sc vs           | Placebo          | 2  | 1.71<br>(0.13, 23.18) | 0.0  |

Treatment estimates are mean differences (MDs) and 95% confidence intervals (CIs) for change in glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) and odds ratios (ORs) and 95% CIs for the remaining outcomes. aGIs=alpha-glucosidase inhibitors. DPP-4i=dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. ER=extended release. po=per os. sc=subcutaneous. SU=sulphonylureas.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-428**

**Kontaktdaten**

*Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)*

*Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie*

**Indikation**

Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität

**Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Der Behandlungsstandard ist in der aktuellen, im März 2021 veröffentlichten 2. Auflage der Nationalen Versorgungs-Leitlinie (NVL) zur Behandlung des Typ 2 Diabetes (T2D) festgelegt (1). Die Empfehlungen in der NVL sind aufgrund der Evidenzlage ähnlich den internationalen Empfehlungen der amerikanischen- und europäischen Diabetesgesellschaften (ADA und EASD) und der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und unter den beteiligten deutschen Fachgesellschaften und der ÄZQ konsentiert (2-4). Auch die Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) sind mit der NVL im Einklang.

Die 2. Auflage NVL Diabetes, die sich ganz wesentlich von der 1. Auflage durch neue Evidenzlage bezüglich kardiovaskulärer und kardioresnaler Parameter bei der Behandlung des T2D unterscheidet, stellt die partizipative Entscheidungsfindung (PEF) in den Vordergrund und gibt Hinweise auf Kriterien die bei der Entscheidungsfindung zu Therapiezielen eine Rolle spielen können. Erstmals wurden in den o.g. Leitlinien daher unterschiedliche Patientenkollektive mit T2D in Abhängigkeit ihres kardiovaskulären- und kardioresnalen Risikos aufgeführt, für die unterschiedliche Therapiealgorithmen (s.u.) nach der Einleitung einer Standardtherapie mit Metformin empfohlen werden (1).

Durch eine bessere medizinische Versorgung der Menschen mit Diabetes hat die Sterblichkeit durch Diabetes in den letzten Dekaden abgenommen. Nach wie vor haben Menschen mit Diabetes jedoch ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für einen frühzeitigeren Tod bei einer durchschnittlich vier bis sechs Jahre kürzeren Lebenserwartung im Vergleich zur gleichaltrigen, nicht an Diabetes erkrankten Bevölkerung. Bei allen Todesfällen in Deutschland sind 16 Prozent mit einem Typ-2-Diabetes assoziiert, Folge- und Begleiterkrankungen, vor allem diabetesbedingte kardiovaskuläre Erkrankungen sind die Ursache hierfür (5).

Unverändert wird in den o.g. Leitlinien nach Implementierung und Fortsetzung nicht-medikamentöser Maßnahmen (Kontrolle des Körpergewichtes, körperliche Aktivität, kein Nikotinkonsum) Metformin als erste medikamentöse Therapie empfohlen. Schätzungsweise 75% der Menschen mit der Diagnose eines T2D sind in das Disease Management Programm (DMP) Diabetes eingeschrieben und erhalten im Rahmen dieses Programms Metformin und die im Rahmen des DMP vorgesehenen Monitoringintervalle für Kontrolluntersuchungen. Für die glykämischen Behandlungsziele ist ein individueller Zielkorridor für den HbA1c-Wert in der NVL beschrieben.

Im Unterschied zu den o.g. Leitlinien der Diabetesgesellschaften und der NVL schlagen die ESC Guidelines zur Behandlung von Patienten mit Diabetes oder Prä-Diabetes und einem hohen oder sehr hohen kardiovaskulären Risiko nicht Metformin als Erstlinienmedikation vor, sondern direkt die Gabe eines SGLT-2-Inhibitors (SGLT-2i) oder eines GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1RA) mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Nutzen (4). Metformin wird dann

|  |
|--|
| <b>Kontaktdaten</b><br><i>Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)</i><br><i>Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie</i>  |
| <b>Indikation</b><br>Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität  |
| <p>in der nächsten Therapieeskalationsstufe empfohlen, wenn mit einer der beiden erstgenannten Substanzen das HbA1c-Ziel nicht erreicht wird. Die Empfehlungen der ESC basieren darauf, dass die kardioprotektiven Wirkungen von manchen SGLT-2i und GLP-1-RA auf einem wesentlich solideren Studienmaterial beruhen als für Metformin.</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. <a href="https://www.leitlinien.de/nvl/diabetes">https://www.leitlinien.de/nvl/diabetes</a> Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021 [cited: 2021-05-17]. DOI: 10.6101/AZQ/000475</li><li>2. Davies MJ, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). <i>Diabetologia</i> 2018; 61(12): 2461-2498. doi: 10.1007/s00125-018-4729-5</li><li>3. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. <i>Diabetes Care</i> 2021; 44(Suppl 1): S111-S124. <a href="https://doi.org/10.2337/dc21-S009">https://doi.org/10.2337/dc21-S009</a></li><li>4. Cosentino F, et al, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. <i>Eur Heart J</i> 2020; 41(2): 255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486</li><li>5. Jacobs E, et al. Burden of Mortality Attributable to Diagnosed Diabetes: A Nationwide Analysis Based on Claims Data from 65 Million People in Germany. <i>Diabetes Care</i> 2017; 40(12): 1703-1709. <a href="https://doi.org/10.2337/dc17-0954">https://doi.org/10.2337/dc17-0954</a></li></ol> <p><b>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</b></p> <p>Nach den oben zitierten Leitlinien sollen Menschen mit klinisch relevanter kardiovaskulärer- oder kardioresaler Vorerkrankung zusätzlich zur Metformintherapie entweder einen SGLT-2i oder einen GLP-1RA erhalten, der in einer RCT einen entsprechenden Vorteil gezeigt hat (1-4, 6-13). Diese Therapieempfehlung gilt nach Auffassung der Diabetesgesellschaften der ESC und der Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group unabhängig vom vorliegenden HbA1c-Wert (1-4, 14). Bei bestehender Herzinsuffizienz oder chronischer Nierenerkrankung (CKD) sollte ein SGLT-2i bevorzugt gegeben werden, bei einer atherosklerotischen Herz- und Gefäßerkrankung (ASCVD) sollte ein GLP-1RA gewählt werden (1-4). Bezüglich Menschen mit T2D und CKD sei zusätzlich auf die entsprechende Abfrage "Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-013" hingewiesen. In Deutschland sind als SGLT-2i mit Überlegenheitsdaten aus kardiovaskulären Sicherheitsstudien Dapagliflozin und Empagliflozin verfügbar. Beide haben vom G-BA einen Zusatznutzen in bestimmten Indikationen bei Menschen mit T2D und kardiovaskulärer Vorerkrankung in der Nutzenbewertung erhalten (15,16).</p> <p>Als GLP-1RA mit kardiovaskulären Vorteilen in RCTs sind in Deutschland Dulaglutid, Liraglutid und Semaglutid verfügbar. Dulaglutid hat vom G-BA einen Zusatznutzen in bestimmten Indikationen bei Menschen mit T2D und kardiovaskulärer Vorerkrankung in der Nutzenbewertung erhalten (17). Im DMP sind Empagliflozin als SGLT-2i und</p> |

|  |
|--|
| <b>Kontaktdaten</b><br><i>Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)</i><br><i>Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie</i>  |
| <b>Indikation</b><br>Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität  |
| <p>Liraglutid als GLP-1RA darüber hinaus als Antidiabetika mit gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte explizit genannt: "Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit Medikamenten zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren behandelt werden, können bei unzureichender Kontrolle des Diabetes mellitus / bei unzureichender Blutzuckerkontrolle von Empagliflozin oder Liraglutid in Kombination mit mindestens einem weiteren oralen Antidiabetikum und/oder mit Insulin profitieren" (18).</p> <p>Die Indikationen zu einer Insulintherapie bei T2D und auch die diesbezügliche Therapie-Deeskalation sind in der NVL explizit genannt (Abb. 7 und Tab. 2-4 &amp; 2-5) (1). Aus Sicht der Diabetesgesellschaften ist als ein Therapieziel die Vermeidung von therapiebedingten Hypoglykämien ein wichtiger Teilaspekt bei der grundsätzlichen Therapiewahl, dies gilt es besonders bei der Therapie mit Insulin und Sulfonylharnstoffen zu beachten (1-4).</p> <ol style="list-style-type: none"><li>6. Marso SP, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med.</i> 2016; 375(4): 311-322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827</li><li>7. Marso SP, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med.</i> 2016; 375: 1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141</li><li>8. Husain M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med.</i> 2019; 381(9): 841-851. doi: 10.1056/NEJMoa1901118</li><li>9. Gerstein HC, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> 2019; 394(10193): 121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3</li><li>10. Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med.</i> 2015; 373: 2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720</li><li>11. Wanner C, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med.</i> 2016; 375: 323-34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920</li><li>12. Neal B, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med.</i> 2017; 377(7): 644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925</li><li>13. Wiviott SD, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med.</i> 2019; 380: 347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389</li><li>14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. <i>Kidney Int.</i> 2020;98(4S):S1-S115. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.019</li><li>15. <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/469/#beschluesse">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/469/#beschluesse</a> [cited: 2021-05-17]</li><li>16. <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/220/#beschluesse">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/220/#beschluesse</a> [cited: 2021-05-17]</li><li>17. <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/517/#beschluesse">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/517/#beschluesse</a> [cited: 2021-05-17]</li><li>18. <a href="https://www.g-ba.de/beschluesse/3662/">https://www.g-ba.de/beschluesse/3662/</a> [cited: 2021-05-17]</li></ol> |



## Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-428

### Kontaktdaten

Fachgesellschaft: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

### Indikation

Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität

### Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Aktuell gibt es ein erhebliches Ausmaß an Überdiagnostik und Übertherapie eines Typ-2-Diabetes. Im DMP Nordrhein ([kvno.de/s/LigYQQm7Kbd6B8k/download](https://kvno.de/s/LigYQQm7Kbd6B8k/download)) hatten knapp 40% der eingeschlossenen Patient\*innen ein HbA1c <6,5%, waren also entweder unnötig medikalisiert worden – oder hatten keinen Diabetes (mehr). Für den Nutzen einer medikamentösen HbA1c-Senkung <7,0% gibt es keine ausreichende Evidenz (IQWiG Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: Rapid Report A05-10; 2013).

Die Übersterblichkeit durch einen Diabetes sinkt in den industrialisierten Ländern des Westens laufend (Kim, D., Ki A.L., Cholanteril, G. et al. (2019). Trends in overall, cardiovascular and cancer-related mortality among individuals with diabetes reported on death certificates in the United States between 2007 and 2017. *Diabetologia* 62, 1185–1194. <https://www.doi.org/10.1007/s00125-019-4870-9>). Anders als bei unter 55-Jährigen, bei denen ein Diabetes die Gesamtsterblichkeit mehr als verdoppelt, ist bei über 70-Jährigen außer bei sehr hohen HbA1c-Werten nicht mehr von einer Übersterblichkeit auszugehen (Tancredi, M., Rosengren, A., Svensson, A-M. et al. (2015). Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373, 1720–1732. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa1504347>).

Im DMP Nordrhein (Zitat s.o.) waren 26,7% der betreuten Personen 66-75, weitere 34,2% über/gleich 76 Jahre alt. Auch wenn die Inzidenz einer terminalen Niereninsuffizienz bei Menschen mit Diabetes 6-fach häufiger ist als bei Personen ohne Diabetes, sinkt diese bei Personen mit Typ-2-Diabetes von Jahr zu Jahr um 3% - bei Menschen ohne Diabetes übrigens nicht. (Claessen H, Narres M, Kvitkina T et al. Renal replacement therapy in people with and without diabetes in Germany, 2010-2016: an analysis of more than 25 million inhabitants. *Diabetes Care* 2021;44:1-9).

--Bei der Nationalen VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes (BÄK, KBV, AWMF (2021) (Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes, Teilpublikation der Langfassung: <https://www.leitlinien.de/nvl/diabetes>) waren sich alle beteiligten Fachgesellschaften darüber einig, dass Metformin trotz des ernüchternden Ergebnisses eines aktuellen Cochrane-Reviews (Gnesin, F., Braun Thuesen, A.J., Kähler, L.A. et al. (2020). Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020; Issue 6, No.:CD012906. <https://www.doi.org/10.1002/14651858.CD012906.pub2>) als Blutzucker senkendes Medikament der ersten Wahl anzusehen ist – Metformin senkt stark die Blutzucker, ist gut verträglich und gut mit anderen Medikamenten kombinierbar.

Hinsichtlich des anzustrebenden HbA1c-Korridors sind sich die Fachgesellschaften nur in einem relativ weiten Bereich einig. Die DEGAM (DEGAM (2021). Typ-2-Diabetes. DEGAM-Anwenderversion als Addendum zur Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes. AWMF-Register-Nr. nvl-001. [https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/Interdisziplinare%20Leitlinien/NVL-001\\_Typ-2-Diabetes/DEGAM%20Anwenderversion/NVL001%20Diabetes\\_av\\_DEGAM2021.pdf](https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/Interdisziplinare%20Leitlinien/NVL-001_Typ-2-Diabetes/DEGAM%20Anwenderversion/NVL001%20Diabetes_av_DEGAM2021.pdf); alternativ: [tinyurl.com/m4ndpxdk](https://tinyurl.com/m4ndpxdk)) empfiehlt für die medikamentöse Therapie eines Diabetes einen Korridor von 7,0-8,0% und sieht nur selten eine Indikation, eine medikamentöse Therapie bei Werten <7% aufrechtzuerhalten. Alle Fachgesellschaften haben die Deeskalation einer zu aggressiven Therapie als relevante Empfehlung in die NVL aufgenommen.

Ebenso wenig einig sind sich die Fachgesellschaften hinsichtlich des nächsten Kombinationspartners nach Versagen von bzw. mit Metformin. Die DEGAM empfiehlt dann bei Patient\*innen ohne kardiovaskuläre Erkrankungen als nächstes Glibenclamid. Die ADOPT-Studie (Kahn, S.E., Haffner S.M., Heise M.A. et al. (2006). Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy (ADOPT study). *N Engl J Med* 355, 2427–2433. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa066224>) und die CAROLINA-Studie (Rosenstock, J., Kahn S.E., Johansen, O.E. et al. (2019). Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 322(12), 1155–1166. <https://www.doi.org/10.1001/jama.2019.13772>) zeigten, dass Sulfonylharnstoffe nicht kardiotoxisch sind.

|   |
|---|
| <p><b>Kontaktdaten</b></p> <p><i>Fachgesellschaft: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)</i></p>   |
| <p><b>Indikation</b></p> <p>Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität</p>  |
| <p>Sie sind starke Senker der Blutglukose und führen erheblich seltener zu Therapieversagen als beispielsweise DPP4-Hemmer (Palmer, S.C., Mavridis, D., Nicolucci, A. et al. (2016). Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose lowering drugs in patients with type 2 diabetes: A Meta-Analysis. <i>JAMA</i> 316, 313–324. <a href="https://www.doi.org/10.1001/jama.2016.9400">https://www.doi.org/10.1001/jama.2016.9400</a>).</p> <p>Um Hypoglykämien, die wesentlichste unerwünschte Wirkung der Sulfonylharnstoffe, zu vermeiden, empfiehlt die DEGAM bei Therapie mit Glibenclamid, das HbA1c nicht unter 7,5% zu senken.</p> <p>Wenn die Kombination von Metformin mit Glibenclamid nicht ausreicht, das individuelle HbA1c-Ziel zu erreichen, empfiehlt die DEGAM – dann wieder in Übereinstimmung mit DDG und DGIM – Empagliflozin bzw. Liraglutid, , sofern dies zu einer Glukosesenkung führt, was bei der geringen antihyperglykämischen Wirkung oft nicht der Fall ist. In einer aktuellen Metaanalyse (Palmer, S., Tendal, B., Mustafa, R. et al. (2021). Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>BMJ</i> 372, m4573. <a href="https://www.doi.org/10.1136/bmj.m4573">https://www.doi.org/10.1136/bmj.m4573</a>) konnte gezeigt werden, dass auch bei Patient*innen ohne bislang präzedente kardiovaskuläre Ereignisse diese beiden Substanzen das kardiovaskuläre Risiko und die Mortalität senken können, allerdings mit einer derart hohen Number-needed-to-treat, dass hier eine Übernahme in die Regelversorgung nur bedingt anbietet, es sei denn dass damit die Vermeidung einer Insulintherapie möglich ist. Zudem sind Empagliflozin und Liraglutid aktuell nach der Arzneimittelrichtlinie nur nach kardiovaskulären Ereignissen verordnungsfähig. Dagegen ist ihr Nutzen bei hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen klar nachgewiesen und wird übereinstimmend von allen Fachgesellschaften bei unzureichender Einstellung als add on zu Metformin empfohlen (NVL Diabetes). Bei Herzinsuffizienz besteht für bestimmte Subgruppen eine eigenständige Indikation für SGLT2-Hemmer (Addendum zur NVL Herzinsuffizienz, wird demnächst publiziert)</p> <p>Empagliflozin und Liraglutid senken beide das HbA1c nicht stark. Es wird also nicht ganz selten vorkommen, dass bei stark erhöhten HbA1c-Werten bei Personen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen Insulin hinzugefügt werden muss. Die DEGAM empfiehlt hier vorrangig NPH-Insulin zur Nacht (Mertes, B., Gödde, S., Piorkowski, M. et al. (2020). Successful treatment with bedtime basal insulin added to metformin without weight gain or hypoglycemia over three years. <i>J Clin Med</i> 9, 1153. <a href="https://doi.org/10.3390/jcm9041153">https://doi.org/10.3390/jcm9041153</a>), eine intensiviertere Insulintherapie sollte wegen deren besonders hohem Risiko für schwere Hypoglykämien (Müller, N., Lehmann, T., Klöss, A. et al. (2020). Changes in incidence of severe hypoglycaemia in people with type 2 diabetes from 2006 to 2016: analysis based on health insurance data in Germany considering the anti-hyperglycaemic medication. <i>Diabet Med</i> 37, 1326–1332. <a href="https://www.doi.org/10.1111/dme.14294">https://www.doi.org/10.1111/dme.14294</a>) nach Möglichkeit vermieden werden.</p> <p>Begleitend zu den medikamentösen Optionen sind die Lebensstilfaktoren weiterhin sehr wichtig. Ohne adäquate, umsetzbare und flächendeckend verfügbare Ernährungs- und Lebensstilkonzepte sind viele medikamentöse Ansätze tatsächlich zu hinterfragen.</p> <p><b>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</b></p> <p>Personen mit Typ-2-Diabetes, bei denen es bereits zu kardiovaskulären Erkrankungen gekommen war, sollten eine der beiden Substanzen, für die eine Mortalitäts-Senkung nachgewiesen werden konnte (Zinman, B., Wanner, C., Lachin J.M. et al (2015). Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. <i>N Engl J Med</i> 373, 2117–2128. <a href="https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720">https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720</a>) (Marso, S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen, K. et al. (2016). Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (LEADER). <i>N Engl J Med</i> 375, 311–322. <a href="https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827">https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827</a>), angeboten bekommen.</p> <p>Nach Auffassung der DEGAM ist nicht ganz sicher von einem Gruppeneffekt bei SGLT-2-Hemmern und GLP-1-Rezeptor-Agonisten auszugehen – für andere SGLT-2-Hemmer als Empagliflozin (Neal B, Perkovic V, Mahaffey K et al for the CANVAS program collaborative group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2017; 377:644-657) (Wiviott S, Bonaca M, Mosesso O et al for the DECLARE TIMI 58 investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcome in diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2019;380: 347-357) (Bhatt D, Szarek M, Pitt et al for the SCORED investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. <i>N Engl J Med</i> 2021; 384:129-139) (Heerspink H, Stefánsson B, Correa-Rotter R et al for the</p> |

|  |
|--|
| <b>Kontaktdaten</b><br><i>Fachgesellschaft: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)</i>   |
| <b>Indikation</b><br>Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität  |
| <p>DPA-CKD trial committee and investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2020; 383:1436-1446) und für andere GLP-1-Rezeptor-Agonisten als Liraglutid (Pfeffer M, Blaggett B, Diaz R et al for the ELICA investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2015;373:2247-57) (Marso S, Bain S, Consoli A et al for the SUSTAIN-6 investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016;375:1834-44) (Holman R, Bethel M, Mentz R et al for the EXSCEL study group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017;377:1228-39) (Hernandez A, Green J, Janmohamed S et al for the Harmony outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled Trial. Lancet 2018;203:30-38) (Husain M, Birkenfeld A, Donsmark M et al for the PIONEER 6 investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019; 381:841-851) (Gerstein H, Colhoun H, Dagenais G et al for the REWIND investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019;394:121-130) ist die Datenlage hinsichtlich Senkung von primärem Endpunkt und Gesamtmortalität weniger überzeugend.</p> <p>Alle Diabetes-Studien zu SGLT-2-Hemmern und GLP-1-Rezeptor-Agonisten eint Zweierlei:<br/>- das HbA1c bei Studien-Einschluss lag nie unter 7,0%<br/>- die Patient*innen waren zuvor bereits antihyperglykämisch vorbehandelt gewesen.</p> <p>Empfehlungen von DGK und DDG, allen Patient*innen mit Diabetes und kardiovaskulärem Ereignis sofort mit dem Ereignis auch SGLT-2-Hemmer oder GLP-1-Analoga zu verordnen, werden darum von der DEGAM kritisch in Frage gestellt. Vielmehr empfiehlt die DEGAM den Einsatz dieser Substanzgruppen bei kardiovaskulär Vorerkrankten dann, wenn das individuelle HbA1c-Ziel allein mit Metformin nicht erreicht werden konnte.</p> <p>Bei Patient*innen mit schwerer Herzinsuffizienz (McMurray J, Solomon S, Inzucchi S et al for the DAPA-HF trial committee and investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 2019; 381:1995-2008) (Packer M, Anker S, Butler J et al for the EMPEROR-reduced trial investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med 2020; 383:1413-1424) (Bhatt D, Szarek M, Cannon C et al for the SOLOIST-WHF trial investigators. N Engl J Med 2021; 384:117-128) (Cosentino F, Cannon C, Cherney D et al on behalf of the VERTIS CV investigators. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Circulation 2020;142:2205-2215) gelten andere Kriterien: hier wurde der Mortalitätsbenefit völlig unabhängig von der Präsenz eines Diabetes erzielt. Es handelte sich hier also nicht um eine Diabetes-Therapie, sondern um eine aus anderen Gründen erfolgreiche Behandlung einer trotz Standardtherapie weiterhin symptomatischen Herzinsuffizienz).</p> |
|  |