

„Neue Arzneimittel“ ist eine Information der AkdÄ zu neu zugelassenen Arzneimitteln oder neu zugelassenen Indikationen bei **Markteinführung** und zu Arzneimitteln nach der **frühen Nutzenbewertung** durch den G-BA (§ 35a Absatz 1 SGB V). Ziel ist es, Ärztinnen und Ärzten zeitnah unabhängige und transparente Informationen zu diesen Arzneimitteln zur Verfügung zu stellen. Weitere Informationen dazu: <https://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/na>.

## Tirzepatid (Mounjaro®) ▼<sup>1</sup> – Markteinführung

### Zugelassene Indikation und Wirkmechanismus

Tirzepatid ist seit dem 15.09.2022 zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend eingestelltem Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) als Ergänzung zu Diät und Bewegung. Bei Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegenüber Metformin kann Tirzepatid als Monotherapie angewendet werden. Tirzepatid wurde außerdem am 11.12.2023 zugelassen zur Gewichtskontrolle bei Adipositas und bei übergewichtigen Erwachsenen mit gewichtsbedingten Begleiterkrankungen und einem BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>.

Tirzepatid ahmt wie Glutide (z. B. Semaglutid) die Wirkung von GLP-1 (Glucagon-like Peptide 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. Als dualer Agonist von GLP-1 und GIP wird Tirzepatid auch als „Twincretin“ bezeichnet.

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 dem Vorliegen eines T2DM – zu einer Gewichtsreduktion. Hierbei spielen vermutlich auch zentralnervöse Effekte und die verlangsamte Magenentleerung eine Rolle.

### Markteinführung

Tirzepatid ist in der Indikation T2DM seit dem 15.11.2023 in Deutschland verfügbar. In der Indikation Adipositas erfolgte noch keine Markteinführung in Deutschland. Es ist zu erwarten, dass Tirzepatid in der Indikation Adipositas – wie Wegovy® (Semaglutid) (1) – als Lifestyle-Arzneimittel eingeordnet wird und deshalb nicht zulasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet werden kann.

### Bewertung

Tirzepatid ist zugelassen zur Behandlung des T2DM und zur Gewichtskontrolle bei Adipositas. In Deutschland ist Tirzepatid aktuell nur in der Indikation T2DM verfügbar. Für die Behandlung des T2DM liegen Daten aus dem SURPASS-Studienprogramm über ein Jahr vor. Tirzepatid senkte den HbA<sub>1c</sub>-Wert um durchschnittlich zwei Prozentpunkte. Das Ausmaß der HbA<sub>1c</sub>-Senkung unterschied sich nur geringfügig zwischen den untersuchten Tirzepatid-Dosierungen (5 mg, 10 mg, 15 mg). Dagegen zeigte sich eine dosisabhängige Wirkung auf das Körpergewicht: Unter Tirzepatid 5 mg reduzierte sich das Gewicht durchschnittlich um 7–9 %, unter Tirzepatid 15 mg um 10–13 %.

### Literatur

<sup>1</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage II (Lifestyle Arzneimittel) – Ergänzung Semaglutid. Berlin; 8.8.2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9702/2023-08-08\\_AM-RL-II\\_SN\\_Ergaenzung-Semaglutid\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9702/2023-08-08_AM-RL-II_SN_Ergaenzung-Semaglutid_TrG.pdf).

<sup>1</sup> Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Im SURPASS-Studienprogramm war Tirzepatid dem selektiven GLP-1-Agonist Semaglutid bezüglich der HbA<sub>1c</sub>-Senkung und der Gewichtsreduktion überlegen. Hierbei erfolgte jedoch ein Vergleich mit Semaglutid 1 mg. Inzwischen ist Semaglutid auch in höheren Dosierungen zugelassen (2 mg in der Indikation T2DM und 2,4 mg in der Indikation Adipositas). Diese höheren Semaglutid-Dosierungen führen bei Erwachsenen mit T2DM möglicherweise zu einer ähnlichen HbA<sub>1c</sub>- und Gewichtsreduktion wie Tirzepatid.

Das Nebenwirkungsspektrum von Tirzepatid entspricht weitgehend den bekannten unerwünschten Wirkungen von GLP-1-Agonisten. Gastrointestinale Beschwerden waren in den Zulassungsstudien sehr häufig, insbesondere Übelkeit und Durchfall. Im Unterschied zu selektiven GLP-1-Agonisten stiegen unter Tirzepatid nicht nur die Pankreasenzyme an, sondern gelegentlich auch das Serumcalcitonin. Die Dauer der vorliegenden Studien ist zu kurz, um ein erhöhtes Risiko für Pankreas- und Schilddrüsenkarzinome auszuschließen.

Aktuell ist ein Nutzen von Tirzepatid hinsichtlich der kardiovaskulären Prävention nicht belegt. Die noch laufende Studie SURPASS-CVOT (2) vergleicht die kardiovaskulären Ereignisraten unter Tirzepatid und Dulaglutid bei Erwachsenen mit T2DM und klinisch manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Studienergebnisse werden frühestens ab Oktober 2024 erwartet. Aus Sicht der AkdÄ kann der Stellenwert von Tirzepatid – insbesondere im Vergleich zu selektiven GLP-1-Agonisten – aktuell noch nicht sicher beurteilt werden.

## Wirksamkeit in den Zulassungsstudien

Das **SURPASS**-Studienprogramm untersuchte Tirzepatid bei Patientinnen und Patienten mit T2DM in fünf globalen, randomisierten kontrollierten Studien (RCT). Verschiedene Tirzepatid-Zieldosen (5 mg, 10 mg und 15 mg einmal wöchentlich) wurden entweder doppelblind mit Placebo (SURPASS-1 (3), SURPASS-5 (4)) oder offen mit Semaglutid (SURPASS-2 (5)) bzw. Basalinsulin (SURPASS-3 (6), SURPASS-4 (7)) verglichen. Insgesamt wurden 6263 Patienten eingeschlossen (Tirzepatid: n = 4199, Placebo: n = 2064).

Die Studiendauer betrug überwiegend 40–52 Wochen. Aus der Studie SURPASS-4 liegen außerdem Daten über 78 Wochen vor. 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 bis zu drei oralen Antidiabetika (SURPASS-3, SURPASS-4) oder Basalinsulin plus Metformin (SURPASS-5).

Knapp 30 % der Studienteilnehmer kamen aus Europa. Männliche und weibliche Patienten wurden etwa gleich häufig eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug zwischen 54 und 64 Jahren. Bei Studienbeginn lag der durchschnittliche HbA<sub>1c</sub>-Wert bei 8 %. Patienten mit Normalgewicht waren von der Teilnahme weitgehend ausgeschlossen. Lediglich die Studien SURPASS-1 und SURPASS-5 schlossen auch Patienten mit einem BMI  $\geq$  23 kg/m<sup>2</sup> ein. Entsprechend waren die Studienteilnehmer überwiegend adipös (mittlerer BMI 33 kg/m<sup>2</sup>).

- 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 Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, Kaneko S, Lee CJ, Fernández Landó L et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10295): 143–55. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6.
- 4 Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327(6):534–45. doi: 10.1001/jama.2022.0078.
- 5 Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385(6):503–15. doi: 10.1056/NEJMoa2107519.
- 6 Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, Frías JP, Fernández Landó L, Brown K et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 398(10300):583–98. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01443-4.
- 7 Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, Weerakody CJ, 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. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7.

Primärer Endpunkt der SURPASS-Studien war die **Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes** bis zum Studienende. Unter Tirzepatid sank der HbA<sub>1c</sub>-Wert bis Woche 40 bzw. Woche 52 um etwa zwei Prozentpunkte. Das Ausmaß der HbA<sub>1c</sub>-Senkung wurde nur geringfügig von der Tirzepatid-Dosis beeinflusst: Unter Tirzepatid 5 mg verringerte sich der HbA<sub>1c</sub>-Wert durchschnittlich um 1,9–2,2, unter Tirzepatid 10 mg um 1,9–2,6 und unter Tirzepatid 15 mg um 2,1–2,6 Prozentpunkte. Die Studie SURPASS-4 zeigte eine anhaltende Wirkung auf den HbA<sub>1c</sub>-Wert bis Woche 78. Die **Veränderung des Körpergewichts** wurde als sekundärer Endpunkt untersucht. Tirzepatid beeinflusste das Körpergewicht dosisabhängig: Das Gewicht sank unter Tirzepatid 5 mg durchschnittlich um 7–9 %, unter Tirzepatid 10 mg um 8–11 % und unter Tirzepatid 15 mg um 10–13 %.

Im **Vergleich zu Semaglutid** 1 mg senkte Tirzepatid in der Studie SURPASS-2 den HbA<sub>1c</sub>-Wert und das Körpergewicht signifikant stärker (Semaglutid 1 mg: HbA<sub>1c</sub> –1,9 Prozentpunkte, Gewicht –7 %). Während der Durchführung von SURPASS-2 war Semaglutid nur in einer Maximaldosis von 1 mg verfügbar. Durch Zulassungserweiterungen kann Semaglutid inzwischen auf 2 mg (in der Indikation T2DM) (8) bzw. 2,4 mg (in der Indikation Adipositas) (9) gesteigert werden. Unter Semaglutid 2 mg wurden ähnliche Effekte auf den HbA<sub>1c</sub>-Wert beobachtet wie unter Tirzepatid (HbA<sub>1c</sub>-Abnahme um 2,2 Prozentpunkte in der Studie SUSTAIN Forte (10)). Auch bezüglich der Gewichtsreduktion ist der Behandlungsunterschied zu Semaglutid 2,4 mg vermutlich gering: In der Studie STEP 2 senkte Semaglutid 2,4 mg das Körpergewicht bei Patienten mit T2DM um durchschnittlich 10 % (11).

Im **Vergleich zu Insulin glargin und Insulin degludec** war der Effekt von Tirzepatid auf das Körpergewicht erwartungsgemäß besonders deutlich, da unter den Basalinsulinen das Gewicht der Patienten weiter zunahm (durchschnittliche Zunahme um 2 %). Die Basalinsuline wurden beginnend mit 10 IE auftitriert mit einem Nüchternblutglukose-Zielwert von < 90 mg/dl (5,0 mmol/l). Die durchschnittliche tägliche Insulindosis wurde bis Woche 52 auf 49 IE (Insulin degludec, SURPASS-3) bzw. 44 IE (Insulin glargin, SURPASS-4) erhöht. Hierunter war die HbA<sub>1c</sub>-Senkung geringer als unter Tirzepatid (HbA<sub>1c</sub>-Senkung: 1,3 bzw. 1,4 Prozentpunkte).

In den bislang vorliegenden Studien wurden **kardiovaskuläre Ereignisse** lediglich als Sicherheitsendpunkte erfasst. Die gepoolte Analyse der EMA (Europäische Arzneimittel-Agentur) berücksichtigte neben den oben beschriebenen, globalen Studien auch zwei ausschließlich in Japan durchgeführte RCT (Sicherheitspopulation insgesamt: Tirzepatid n = 4887, Kontrolle n = 2328). Die EMA untersuchte einen kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulär bedingten Todesfällen, Myokardinfarkten, Schlaganfällen und Hospitalisierungen aufgrund instabiler Angina pectoris. Dieser kombinierte Endpunkt trat unter Tirzepatid numerisch seltener auf als in der Kontrollgruppe (Hazard Ratio 0,80; 95 % Konfidenzintervall 0,57–1,11). Nach Einschätzung der EMA können die aktuellen Studienergebnisse ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ausschließen, aber einen Nutzen hinsichtlich der kardiovaskulären Prävention nicht belegen.

### Ausgewählte Nebenwirkungen

Gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerz) waren in den SURPASS-Studien häufig und nahmen mit steigender Dosis zu (Placebo: 20 %, Tirze-

8 Novo Nordisk. Fachinformation "Ozempic® 0,25 mg / 0,5 mg / 1 mg / 2 mg Injektionslösung im Fertigpen"; März 2023.

9 Novo Nordisk. Fachinformation "Wegovy® 0,25 mg / 0,5 mg / 1 mg / 1,7 mg / 2,4 mg Injektionslösung im Fertigpen", Wegovy® 0,5 mg / 1 mg / 1,7 mg / 2,4 mg FlexTouch® Injektionslösung im Fertigpen"; April 2023.

10 Friás JP, Auerbach P, Bajaj HS, Fukushima Y, Lingvay I, Macura S et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2.0 mg versus 1.0 mg in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN FORTE): a double-blind, randomised, phase 3B trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(9):563–74. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00174-1.

11 Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* (London, England) 2021; 397(10278): 971–84. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0.

patid 5 mg: 37 %, Tirzepatid 10 mg: 40 %, Tirzepatid 15 mg: 44 %). Tirzepatid erhöhte das Risiko für Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl) in Kombination mit Sulfonylharnstoffen und Basalinsulin. Auch bei Kombination mit Metformin und/oder SGLT-1-Inhibitoren traten unter Tirzepatid Hypoglykämien auf (1,5 % der Patienten in der Studie SURPASS-3).

### Ausgewählte Warnhinweise/Kontraindikationen/Interaktionen

- Wenn Tirzepatid in Kombination mit Insulinen oder Sulfonylharnstoffen gegeben wird, sollte der Blutzucker während der Dosisescalation besonders engmaschig kontrolliert werden, um schwere Hypoglykämien zu vermeiden. Unter Tirzepatid können auch dann Hypoglykämien auftreten, wenn die Patienten lediglich Metformin und/oder SGLT-2-Inhibitoren erhalten (1–2 Fälle von Hypoglykämien pro 100 Patienten unter einer Kombination aus Tirzepatid mit Metformin/SGLT-2-Inhibitoren). Die Patienten sind deshalb vor Therapiebeginn über Symptome der Hypoglykämie und geeignete Gegenmaßnahmen aufzuklären.
- Pharmakokinetische Untersuchungen zeigten keine Beeinflussung durch eine eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion. Es liegen jedoch nur sehr wenig klinische Studiendaten zu Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) und keine klinischen Studiendaten zu Patienten mit Leberinsuffizienz vor.
- Unter Tirzepatid sank das durchschnittliche Körpergewicht dosisabhängig um 7–13 %. Adipöse und übergewichtige Patienten können von der Gewichtsreduktion profitieren, für initial normalgewichtige Patienten kann eine starke Gewichtsabnahme jedoch unerwünscht sein. In den Zulassungsstudien waren normalgewichtige Patienten überwiegend von der Studienteilnahme ausgeschlossen.
- In präklinischen Studien wurden bei Nagetieren sowohl unter Tirzepatid als auch unter selektiven GLP-1-Agonisten vermehrt Schilddrüsenadenome und Schilddrüsenkarzinome festgestellt. In klinischen Studien zeigte sich beim Menschen bislang kein vermehrtes Risiko für Schilddrüsenkarzinome. Allerdings erhöhte Tirzepatid – im Unterschied zu selektiven GLP-1-Agonisten – in den Zulassungsstudien dosisabhängig das Serumcalcitonin (0,9 % unter Tirzepatid 15 mg vs. keine Fälle unter Placebo). Die Dauer der vorliegenden Studien ist nicht ausreichend, um einen karzinogenen Effekt auf die Schilddrüse sicher auszuschließen.
- Die Pankreasenzyme (Lipase, Amylase) stiegen in den Zulassungsstudien durchschnittlich um etwa ein Drittel gegenüber dem Ausgangswert an. Eine akute Pankreatitis war in den Studien selten (bestätigte Fälle: 0,2 %). Patienten mit vorausgegangener Pankreatitis waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Es ist unklar, ob Patienten mit einer Pankreatitis in der Anamnese unter Tirzepatid ein erhöhtes Rezidivrisiko haben. Die vorliegenden Studien sind zu kurz, um das Risiko für Pankreaskarzinome unter Tirzepatid zu beurteilen.

## Dosierung und Kosten

Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1,2</sup>	Kosten pro Jahr <sup>3,4,5</sup>
2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche	2,5 mg / Woche	3382,51 €
	5 mg / Woche	3382,51 €
	7,5 mg / Woche	4194,76 €

Stand Lauer-Taxe: 01.02.2024.

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Produktinformation; <sup>2</sup>die Anfangsdosis sowie das Schema zur Dosiserhöhung ist der Produktinformation zu entnehmen; die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 5 mg, 10 mg oder 15 mg; <sup>3</sup>die dargestellten Kosten beziehen sich auf die derzeit verfügbaren Wirkstärken; <sup>4</sup>Kostenberechnung nach Apothekenverkaufspreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; <sup>5</sup>ein Erstattungsbetrag nach §130b SGB V lag zum Zeitpunkt der Kostenberechnung noch nicht vor.

## Weiterführende Informationen

Das IQWiG wurde mit der Bewertung des Zusatznutzens beauftragt, über den der [G-BA](#) entscheiden wird. Sollte sich die AkdÄ mit einer Stellungnahme äußern, wird diese auf der [AkdÄ-Website](#) veröffentlicht.

## Quelle

Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) [Mounjaro®](#), erschienen am 25. November 2022. Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden.