

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Tirzepatid
Diabetes mellitus Typ 2**

Berlin, den 07. März 2024

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Tirzepatid (Diabetes mellitus Typ 2) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1718,
Diabetes mellitus Typ 2

Auftrag: 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

G-BA Vorgangsnummer 2023-11-15-D-987:

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

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
Arzneimittel.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).....	5
Eingeschlossene Studien.....	6
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung	7
Endpunkte.....	8
Sicherheit.....	9
Diskussion	9
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	10
Fazit	10
Literaturverzeichnis	10

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

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 β -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.

Arzneimittel

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.

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

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

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. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.20]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tirzepatid

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
6	Insulin-naiv, Vortherapie mit ≥ 2 AD, mit Indikation für Insulintherapie mit manifester CV-Erkrankung	Metformin + Humaninsulin in Kombination mit Empagliflozin/Dapagliflozin/Liraglutid
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

Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
CV-Erkrankung: kardiovaskuläre Erkrankung; AD: Antidiabetika; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2

Aus Sicht der AkdÄ ist für den deutschen Versorgungskontext die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) T2DM maßgeblich (1). Diese empfiehlt eine individuelle Festlegung des HbA_{1c}-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_{1c}-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.

Eingeschlossene Studien

Das **SURPASS**-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 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_{1c}-Senkung. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der gepoolten Tirzepatid-Arme herangezogen. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.23–I.30, I.34–I.36; Dossier pU, Modul 4C, S. 97–128, Modul 4D, S. 120–153]

Die Studie **SURPASS-4** 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_{1c}-Wert bei Studieneinschluss zwischen 7,5 % und 10,5 % liegen. Tirzepatid wurde offen mit Insulin glargin verglichen. Die Insulindosis wurde entsprechend einem vorgegebenen Titrationschema mit einem Nüchternblutzucker-Zielwert von < 100 mg/dl angepasst. Die antidiabetische Vorbehandlung wurde begleitend fortgeführt und nur bei schwerer anhaltender Hyperglykämie angepasst. GLP-1-Rezeptoragonisten und DPP-4-Inhibitoren durften nicht eingesetzt werden.

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) betrug 33 kg/m² und der durchschnittliche HbA_{1c}-Wert 8,4 %. Bei 88 % der Patienten im Interventionsarm und bei 90 % der Patienten im Vergleichsarm lag eine kardiovaskuläre Erkrankung vor.

In der Studienpopulation von **SURPASS-6** lag der HbA_{1c}-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.

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/m² und der durchschnittliche HbA_{1c}-Wert 8,7 %. Die Mehrheit der Patienten (> 80 %) erhielt Metformin.

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Aus Sicht des IQWiG sind die Studien SURPASS-4 und SURPASS-6 aus folgenden Gründen für die Nutzenbewertung ungeeignet: [IQWiG Dossierbewertung, S. I.30–I.32; Dossier pU, Modul 4C, S. 116–129; Dossier pU, 4D, S. 153–176]

1. In den Studien erfolgte nicht – wie in der NVL T2DM empfohlen – eine Anpassung der Medikation entsprechend individueller HbA_{1c}-Therapieziele.
2. Insulin glargin wurde insbesondere in der Studie SURPASS-4 nicht sachgerecht titriert: Die Titration zielte auf einen Nüchternblutzuckerwert < 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_{1c}-Zielwerte individuell festzulegen und deshalb im Einzelfall auch höhere Nüchternblutzuckerwerte zu tolerieren.
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.

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.
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.

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-Titrationsschemas auch das Sicherheitsprofil von Tirzepatid – insbesondere Hypoglykämien – nicht valide beurteilen.

Endpunkte

Die Studien SURPASS-4 und SURPASS-6 waren nicht ausreichend gepowert, um **kardiovaskuläre Endpunkte** 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 **renaler Ereignisse** bestand kein Vorteil von Tirzepatid (kombinierter Endpunkt aus neu aufgetretener Makroalbuminurie oder Reduktion der eGFR um ≥ 40 % gegenüber Baseline oder renaler Tod oder Nierenkrankung im Endstadium).

Unter Tirzepatid wurde der **HbA_{1c}-Wert** bis Woche 52 durchschnittlich um etwa einen Prozentpunkt stärker gesenkt als unter Insulin glargin bzw. unter Insulin lispro. Das mittlere **Körpergewicht** 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).

Tabelle 2: Effektivität von Tirzepatid in den Studien SURPASS-4 und SUR-PASS-6

	SURPASS-4 (Teilpopulation Fragestellung 6)		SURPASS-6 (Teilpopulation Fragestellung 7)		SURPASS-6 (Teilpopulation Fragestellung 8)	
	TRP (n = 107)	BOT (n = 122)	TRP (n = 584)	ICT (n = 587)	TRP (n = 132)	ICT (n = 124)
Änderung HbA_{1c} zu Woche 52 (%)	-2,3	-1,4	-2,2	-1,2	-1,9	-1,1
Differenz (95 % CI) p-Wert	-0,9 (-1,1; -0,6) p < 0,001		-1,0 (-1,2; -0,9) p < 0,001		-0,8 (-1,1; -0,6) p < 0,001	
Änderung Körpergewicht zu Woche 52 (kg)	-9,7	1,2	-9,1	3,8	-9,2	2,6
Differenz (95 % CI) p-Wert	-10,9 (-12,8; -9,1) p < 0,001		-12,9 (-13,7; -12,1) p < 0,001		-11,7 (-13,2; -10,2) p < 0,001	

BOT: Basalinsulin unterstützte orale Therapie, hier: Insulin glargin + Metformin + Empagliflozin oder Dapagliflozin; CI: Konfidenzintervall; ICT: intensivierete konventionelle Insulintherapie, hier: Insulin glargin + Insulin lispro; TRP: Tirzepatid

Sicherheit

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 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.

Diskussion

Tirzepatid senkte den HbA_{1c}-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/m²). 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.

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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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. Zu-dem erfolgte die Titration von Insulin glargin (insbesondere SUR-PASS-4) und die Begleittherapie kardiovaskulär vorerkrankter Patienten (SURPASS-6) nicht leitliniengerecht.

Fazit

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der **Zusatznutzen** von Tirzepatid bei der Behandlung von Erwachsenen mit T2DM **nicht belegt** ist.

Literaturverzeichnis

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 (Letzter Zugriff: 27. Februar 2024). London, 21. Juli; 2022 EMA/791310/2022, Procedure No. EMEA/H/C/005620/0000.