

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED)

Gemeinsame Stellungnahme zum Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tirzepatid (Neues Anwendungsgebiet: Diabetes mellitus Typ 2, ≥ 10 bis ≤ 17 Jahre)

Projektnummer IQWiG A26-014

IQWiG Bericht vom 26.05.2026

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

Die Therapie des Typ-2-Diabetes (T2D) und der morbidem Adipositas mit GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1RA) hat im letzten Jahrzehnt zunehmend an Bedeutung gewonnen und ist mittlerweile in den Leitlinien fest verankert. 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 klinisch relevanten Körpergewichtsabnahme und zu einer leichten Senkung des systolischen Blutdrucks. Zudem wurde eine Verbesserung des Lipidprofils sowie einer Metabolischen-Dysfunktion-assoziierten steatotischen Lebererkrankung (MASLD) beschrieben. Einige GLP-1RA haben zudem in kardiovaskulären Sicherheitsstudien Vorteile bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte gezeigt. Aus diesem Grund werden 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 verschiebt sich die Indikation einer Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes gemäß der Leitlinien in einen späteren Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs. Auch in der Therapie der Adipositas können GLP-1RA entsprechend der Zulassung eingesetzt werden und sind hier gut wirksam. Bei Kindern sind die GLP-1RA (in alphabetischer Reihenfolge) Dulaglutid (ab 10 Jahren), Liraglutid (Victoza®, ab 12 Jahren) und Semaglutid (Ozempic®, ab 12 Jahren) zur Therapie des T2D zugelassen [1-3].

Die Pathophysiologie des T2D und auch der Adipositas sind komplex und individuell heterogen. Das macht Therapieformen mit mehreren Ansatzpunkten und Wirkmechanismen attraktiv. So könnten gleichzeitig mehrere metabolische Stoffwechselwege im Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel beeinflusst werden. Auch auf die Appetitregulation und den Energiehaushalt wirken sich GLP-1RA günstig aus. Eine gleichzeitige Gabe von GLP-1 mit anderen Peptidhormonen (zum Beispiel einer Kombination von GLP-1 und GIP) hat synergistische Effekte auf die Insulinsekretion und auf die Hemmung der Glucagonsekretion gezeigt. Die Kombinationen der Gabe von GLP-1 und Glucagon erreichte eine besonders ausgeprägte Gewichtsreduktion [2,3].

Beim Menschen sind GLP-1 und Glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) die beiden wichtigsten sogenannten Inkretinhormone, die nach einer Mahlzeit physiologischerweise freigesetzt werden. Sie sind zusammen für etwa 70% der postprandialen Insulinsekretion verantwortlich. 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 [2,4-6].

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 Phase 1- und Phase 2- Studien haben eine sehr ausgeprägte Senkung der Glykämieparameter und eine Abnahme des Körpergewichts gezeigt. Das Nebenwirkungsprofil mit hauptsächlich gastrointestinalen Störungen (v.a. Übelkeit, Nausea) und dessen Ausprägung ist mit dem der schon zugelassenen GLP-1RA vergleichbar. Es wurde daraufhin ein großes klinisches Studienprogramm für die Phase 3 aufgebaut, in dem die klinische Wirksamkeit, Sicherheit und auch die kardiovaskulären Outcomes mit Tirzepatid untersucht wurden.

Das Tirzepatid Studienprogramm zur Wirksamkeit und Sicherheit bei T2D "SURPASS" umfasst 6 weltweit aufgelegte Studien, 2 Studien in Japan, eine weitere asiatische Studie sowie eine kardiovaskuläre Sicherheitsstudie bei T2D, in der die glykämische Wirksamkeit neben anderen Endpunkten sowie die Sicherheit in unterschiedlichen Stadien des T2D untersucht wurde. In diesen Studien wurde Tirzepatid in drei Dosierungen (5 mg, 10 mg und 15 mg jeweils einmal wöchentlich subkutan) entweder mit Placebo oder anderen Diabetesmedikamenten im direkt verglichen. 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 alleiniger GLP-1RA Therapie. Insgesamt wurde eine deutlich höhere Rate an Diabetesremissionen, definiert als ein HbA1c <5,7%, unter der Therapie mit Tirzepatid vor allem in den Dosierungen 10 mg und 15 mg einmal wöchentlich im Vergleich zu den Vergleichstherapien beobachtet. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tirzepatid zur Therapie der Adipositas wurde im "SURMOUNT" Studienprogramm untersucht. Tirzepatid wurde zur Therapie des T2D und auch zur Therapie der Adipositas von den Zulassungsbehörden FDA und EMA zugelassen. Die Ergebnisse der ergebnisgetriebenen kardiovaskulären Sicherheitsstudie SURPASS CVOT bei T2D, zeigte Nichtunterlegenheit gegenüber Dulaglutid in einer Dosierung von 1,5 mg/d. Dulaglutid selbst hatte in der REWIND-Studie kardiovaskuläre Überlegenheit gegenüber Standardtherapie bei T2D gezeigt [2,7-9].

"Medizinischer Standard" der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

Die medikamentöse Therapie des T2D ist eine Stufentherapie, die Patienten-orientiert und Evidenzbasiert umgesetzt werden soll. Die diesbezüglich jährlich aktualisierten Praxisempfehlungen der DDG sowie die gemeinsamen Empfehlungen der europäischen (EASD) und amerikanischen (ADA) Diabetes-Gesellschaften [7,8], sind entsprechend in den Empfehlungen des "medizinischen Standards" der ADA 2026 [9] und in der Nationalen Versorgungsleitlinie zur Therapie des T2D [1] aufgenommen und weitergeführt worden und werden im Folgenden kurz zusammengefasst.

Metformin ist weiterhin in der Regel Therapie der ersten Wahl. Die bevorzugte Empfehlung für eine weitere Medikation nach Metformin in der Stufentherapie richtet sich nach dem Patientenprofil und der vorliegenden Evidenz. Konkret heißt dies, dass auf diese Weise Daten kardiovaskulärer Endpunktstudien (CVOT/ Cardiovascular Outcome Trial) in die klinische Praxis translatiert und implementiert werden. Die Patientenpopulationen, die in den CVOTs eingeschlossen wurden, werden bei der Empfehlung reflektiert. Dementsprechend werden bevorzugt GLP-1RA oder SGLT2-Inhibitoren bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD / Atherosclerotic Cardiovascular Disease) empfohlen. Es wird dann der spezifische Wirkstoff der jeweiligen Substanzklasse gewählt, der in einer CVOT positive bzw. kardio-protective Ergebnisse hatte und in dem jeweiligen Gesundheitssystem auch zugelassen ist. Auch in die Empfehlungen der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) sind die umfangreichen Daten aus großen kardiovaskulären Endpunktstudien der letzten Jahre mit neuen antidiabetisch wirksamen Substanzen eingeflossen und haben zu einer neuen und konkreteren Positionierung von Metformin und kardioprotektiven blutzuckersenkenden Medikamenten bei Patienten mit Diabetes mellitus und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko geführt [10].

Der neue Algorithmus zur blutzuckersenkenden Therapie bei medikamentös unbehandelten Patienten mit T2D sieht – unabhängig vom HbA1c-Wert – zunächst eine Kategorisierung des Patienten entsprechend des kardiovaskulären Risikos vor. Patienten mit Atherosklerose-assoziiierter kardiovaskulärer Erkrankung oder hohem/sehr hohem Risiko sollten als Klasse Ia-Empfehlung einen SGLT2i oder einen GLP1-RA erhalten [7-10].

Der Typ-2-Diabetes mellitus bei Jugendlichen als spezielle, schwerwiegende Erkrankung

Der Typ-2-Diabetes im Kindes- und Jugendalter unterscheidet sich grundlegend vom Typ-2-Diabetes des Erwachsenen und ist als die deutlich schwerwiegendere Erkrankung einzuordnen. Morbidität und Mortalität hängen stark vom Manifestationsalter ab – pro Dekade früherer Manifestation gehen etwa 3-4 Lebensjahre verloren [11]. Hinzu kommt, dass in jeder Altersgruppe die 5-Jahres-Inzidenz diabetesbedingter Komplikationen, die Gesamtmortalität sowie das Auftreten mikrovaskulärer Erkrankungen und von Herzinfarkten bei denjenigen höher ist, die in jüngerem Alter diagnostiziert wurden [12]. Gerade bei jungen Menschen ist das Körpergewicht der wichtigste beeinflussbare Auslöser des früh auftretenden Typ-2-Diabetes [13]. Umgekehrt ist die Gewichtsabnahme nach Manifestation der entscheidende Faktor für eine Remission bzw. eine nachhaltige Verbesserung der Stoffwechsellage [14]. Eine wirksame Gewichtsreduktion adressiert damit nicht nur einen Risikofaktor, sondern die eigentliche Ursache der Erkrankung. Folgerichtig gehört zu den Therapiezielen des Typ-2-Diabetes bei Jugendlichen eine Gewichtsabnahme von 7–10 % [3].

Zum Dossier des pU

Der pU hat ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tirzepatid eingereicht, das in der herkömmlichen, bisher bewährten Struktur analog den bisherigen Verfahren aufgebaut ist und auch auf einer früheren Beratung des G-BA basiert:

Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	zweckmäßige Vergleichstherapie laut G-BA ^b
A	Jugendliche und Kinder mit T2D	Eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen unter Auswahl von • Metformin+Humaninsulin • Metformin+Liraglutid oder Dulaglutid • Metformin+Dapagliflozin oder Empagliflozin • Eskalation der Insulintherapie: konventionelle Therapie (CT) bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT), jeweils in Kombination mit Metformin und Dapagliflozin oder Empagliflozin oder Liraglutid oder Dulaglutid

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

Zur Nutzenbewertung des IQWiG

Das IQWiG konstatiert in seiner Nutzenbewertung die folgenden Punkte:

- Der pU weicht von der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie insofern ab, dass er einerseits die Optionen Basalinsulin + Metformin + Liraglutid oder Dulaglutid und Basalinsulin + Metformin + Dapagliflozin oder Empagliflozin nicht benennt und andererseits statt Basalinsulin lediglich Humaninsulin benennt. Dies begründet er unter Bezugnahme auf einen vorangegangenen Beschluss des G-BA im Anwendungsgebiet.
- Die Abweichung des pU ist für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da der pU weder gegenüber der vom G-BA festgelegten noch gegenüber der von ihm benannten Vergleichstherapie geeignete Daten vorlegt und durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools auch keine geeignete Studie für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert wurde.

Die Nutzenbewertung des IQWiG erfolgte unter Zugrundelegung der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie (s.u.). Die Bewertung wurde anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden vom IQWiG randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen.

Hervorzuheben ist, dass der pU die Studie SURPASS-PEDS ausweislich der IQWiG-Bewertung lediglich supportiv zur Beschreibung des medizinischen Nutzens vorgelegt und selbst keine Ableitung eines Zusatznutzens vorgenommen hat; die Schlussfolgerung des IQWiG „Zusatznutzen nicht belegt“ entspricht insofern ausdrücklich der Einschätzung des pU. Aus Sicht der Stellungnehmer ist diese Konstellation jedoch kein Beleg für einen fehlenden Nutzen von Tirzepatid, sondern Ausdruck einer methodischen Lücke zwischen dem formalen Anforderungsrahmen an die Vergleichstherapie und der klinischen Realität einer seltenen, schwer in einer Multi-Komparator-Studie abbildbaren pädiatrischen Hochrisikopopulation.

Fragestellung der Nutzenbewertung von Tirzepatid^a

Indikation	zweckmäßige Vergleichstherapie laut G-BA ^b
Kinder und Jugendliche im Alter von 10 bis ≤ 17 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit ihrer bisherigen medikamentösen Therapie zusätzlich zu Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben	eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Metformin + Basalinsuline Metformin + Liraglutid oder Dulaglutid Metformin + Dapagliflozin oder Empagliflozin Basalinsuline + Metformin + Liraglutid oder Dulaglutid Basalinsuline + Metformin + Dapagliflozin oder Empagliflozin Eskalation der Insulintherapie: konventionelle Therapie (CT) bzw. intensivierte Insulintherapie (ICT), jeweils in Kombination mit Metformin und Liraglutid oder Dulaglutid oder Dapagliflozin oder Empagliflozin

a. als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist oder zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass nur ein geringerer Anteil von Kindern und Jugendlichen im Vergleich zur Gesamtpopulation eine Metformin-Kontraindikation oder eine dauerhafte Unverträglichkeit aufweist.

b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Zur Nutzenbewertung legte das IQWiG die vom pU in Modul 4 A seines Dossiers protokollierte Zulassungsstudie SURPASS-PEDS zugrunde [15]. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis ≤ 17 Jahren mit T2D. In der Studie SURPASS-PEDS wurde Tirzepatid mit Placebo verglichen, wobei in beiden Studienarmen die Vortherapie mit Metformin und/oder Basalinsulin fortgeführt wurde. Das IQWiG weist in seiner Bewertung darauf hin, dass der pU in Modul 4 A nicht dargelegt hatte, inwiefern die Therapie mit Metformin und/oder Basalinsulin unter Berücksichtigung insbesondere des HbA1c-Wertes, der Vortherapien und Komplikationen einer individualisierten Therapie entspricht. Der Studienausschluss durch den pU ist nach Auffassung des IQWiG insgesamt sachgerecht, da in der Studie keine individualisierte Therapie mit Ausschöpfung aller bestehenden Möglichkeiten zur Therapieeskalation zu Studienbeginn durchgeführt wurde. In der Studie wurde lediglich die bestehende antidiabetische Therapie weitestgehend ohne Anpassung fortgeführt, obwohl nach Einschätzung des IQWiG davon auszugehen ist, dass patientenindividuell noch Möglichkeiten einer Therapieeskalation bestanden. Somit liegen nach Auffassung des IQWiG insgesamt keine geeigneten Daten zum Vergleich von Tirzepatid mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus schließt das IQWiG, dass kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tirzepatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt und damit ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Stellungnahme zu den Bewertungen des IQWiG

Aus Sicht der an dieser Stellungnahme beteiligten Fachgesellschaften und Verbände liegt in Form der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien SURPASS-PEDS durchaus sehr gut beurteilbare und relevante Evidenz für eine Nutzenbewertung vor. Daher kann aus Sicht der Stellungnehmer durchaus zu einer studienbasierten und lückenlosen frühen Nutzenbewertung von Tirzepatid in der Behandlung des T2D bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis ≤ 17 Jahren kommen. Die Studie wurde mit den Zulassungsbehörden FDA und EMA geplant, konzeptionell durch ein unverbindliches Beratungsgespräch mit dem GBA ausgetauscht und das Studienprotokoll wurde dann

nach üblichem wissenschaftlichem Standard für Zulassungsstudien zur Wirksamkeit für die Indikations-erweiterung dieses Diabetesmedikamentes für eine pädiatrische Population mit T2D aufgelegt.

IQWiG Kritikpunkt: ungenügende Anpassung der antidiabetischen Therapie

Die Studie SURPASS-PEDS hat, wie allgemein für solche Zulassungsstudien üblich, als primären Wirksamkeitsendpunkt die Veränderung des HbA1c zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung zum Studienanfang und dem Studienende. In solchen Studien gibt es stets ein festgelegtes Titrationsprotokoll für die antidiabetische Therapie und insbesondere für Insulin, um bei der Auswertung der Studie die Wirksamkeit eines neuen Medikamentes mit der herkömmlichen Therapie verlässlich vergleichen zu können. In besonderen Fällen kann in solchen Studien auch nach Entscheidung durch Behandler und Studienteilnehmer medizinisch begründet bei unerwünschten Wirkungen (z.B. auch Hypoglykämien) vom festgelegten Titrationsschema abgewichen werden. Die Glykämieziele der Studie entsprach einer leitliniengerechten Therapie bei der in die Studie eingeschlossenen Patientenpopulation, wie sie von vielen internationalen Diabetesgesellschaften wie der ADA und der EASD und pädiatrischen Fachgesellschaften 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 der Studie konnte also durchaus "patientenindividuell" angepasst werden.

Wir möchten an dieser Stelle hervorheben, dass diese Studie vor allem zur Beurteilung für die Nutzenbewertung von Tirzepatid im Rahmen des AMNOG zur frühen Nutzenbewertung aufgelegt wurde. Dies begrüßen wir grundsätzlich sehr, denn es zeigt dass der pU sich den Besonderheiten einer Nutzenbewertung in Deutschland stellt. Daher wäre es für den Gesamtprozess aus unserer Sicht wünschenswert, wenn diese Studiendaten dann zumindest ergebnisoffen berücksichtigt werden würden und nicht aus formalen Gründen, die man hinterfragen kann (siehe oben), seitens des IQWiG abgelehnt werden.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der SURPASS-PEDS Studie kommen wir zur Einschätzung, dass ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Tirzepatid in der pädiatrischen Studienpopulation mit T2D im Alter zwischen 10 bis ≤ 17 Jahren besteht. Dies begründet sich:

- In der signifikant stärkeren HbA1c-Senkung durch Tirzepatid im Vergleich zur antidiabetischen zVT (HbA1c $-2,23$ % vs. $+0,05$ % unter Placebo; ETD $-2,28$ %, $p < 0,0001$), die – anders als bei den in dieser Altersgruppe untersuchten GLP-1-Rezeptoragonisten – über 52 Wochen erhalten blieb
- einer deutlich höheren Rate an strikt normoglykämischer Blutzuckereinstellung mit einem HbA1c $< 5,7\%$ unter Therapie – 53 % gepoolt (47 % bzw. 60 % unter 5 bzw. 10 mg Tirzepatid) gegenüber 14 % unter Placebo. Das ADA-Ziel HbA1c $\leq 6,5$ % erreichten 78 % bzw. 86 %, davon 58 % bzw. 74 % ohne relevante Hypoglykämie.
- einem günstigen Sicherheitsprofil hinsichtlich schwerer Hypoglykämien (in SURPASS-PEDS keine schwere Hypoglykämie; Notfall-/Rescue-Medikation 0 % unter Tirzepatid vs. 18 % unter Placebo); die beobachteten leichteren Hypoglykämien waren überwiegend dem begleitenden Basalinsulin

zuzuschreiben einem signifikant niedrigeren Insulinbedarf bei Tirzepatid-Therapie, was dem leitliniengerechten Ziel entspricht, die Insulinexposition im Jugendalter möglichst gering zu halten,

- sowie – als therapeutisch entscheidender Aspekt – der ausgeprägten und anhaltenden Reduktion von Körpergewicht und BMI, die im folgenden Abschnitt gesondert dargestellt wird.
- sowie einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des psychischen Wohlbefindens [16].

Patientenrelevante Endpunkte werden mit Tirzepatid somit insgesamt besser erreicht als mit den verfügbaren Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Tabelle 1).

	GLP-1 RA			SGLT-2i		GLP-1RA/GIP
Handelsname	Victoza	Bydureon	Trulicity	Forxiga	Jardiance	Mounjaro
Wirkstoff	Liraglutid	Exenatid	Dulaglutid	Dapagliflozin	Empagliflozin	Tirzepatid
Zulassung	≥ 10 Jahre	≥ 10 Jahre	≥ 10 Jahre	≥ 10 Jahre	≥ 10 Jahre	≥ 10 Jahre
Max. Dosis	1,8 mg	2 mg	1,5 mg	10 mg	25 mg	10 mg
Applikation	s.c. 1x/Tag	s.c. 1x/Woche	s.c. 1x/Woche	p.o. 1x/Tag	p.o. 1x/Tag	s.c. 1x/Woche
HbA1c-Senkung (52 Wochen)	-0,50 %	n.a. (24 Wo.: -0,36 %)	-0,60 %	-0,19 % (26 Wo.: -0,62 %)	-0,04 %	-2,32 %
Effekt auf das Gewicht (52 Wo.)	BMI-z -0,34 Gewicht -1,91 kg	n.a. (24 Wo.: Gewicht -1,22 kg)	BMI-z -0,10 Gewicht +1,10 kg	BMI-z -0,13 Gewicht n/a	BMI-z n/a (26 Wo.: Gewicht -0,79 kg)	BMI-z -1,08
Referenz	<i>Tamborlane et al., NEJM 2019 [17]</i>	<i>Tamborlane et al., Diabetes Care 2022 [18]</i>	<i>Arslanian et al., NEJM 2022 [19]</i>	<i>Shehadeh et al., NEJM Evid 2023 [20]</i>	<i>Laffel et al., Lancet Diab Endocrinol 2023 [21]</i>	<i>Hannon et al., Lancet 2025 [14]</i>

Tabelle 1: Für den jugendlichen Typ-2-Diabetes zugelassene Medikamente und ihre Wirkung auf HbA1c und Körpergewicht. Die HbA1c-Senkung und Gewichtswirkung von Tirzepatid übertrifft die der übrigen Substanzen deutlich. n.a.: nicht für 52 Wochen verfügbar; BMI-z: BMI-z-Score.

Essentieller, separat zu diskutierender Endpunkt: wirksame Behandlung der kausalen Adipositas

Die bisherige Bewertung – sowohl im IQWiG-Bericht als auch in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie – misst den Nutzen einer Therapie bei Jugendlichen nahezu ausschließlich an glykämischen Endpunkten. Aus Sicht der Stellungnehmer greift dieser Maßstab für den früh manifesten Typ-2-Diabetes zu kurz. Betrachtet man allein die glykämische Kontrolle, so ist eine (intensivierte) Insulintherapie – als Option der zVT – effektiv, den Blutzucker zu senken. Der entscheidende patientenrelevante Nutzen von Tirzepatid liegt jedoch darin, dass es nicht nur die Hyperglykämie, sondern die ihr ursächlich zugrunde liegende Adipositas wirksam behandelt.

Der Typ-2-Diabetes im Kindes- und Jugendalter ist keine lediglich „früh begonnene“ Variante des Erwachsenenendabetes, sondern eine eigenständige, deutlich aggressivere Hochrisiko-Erkrankung. Er ist gekennzeichnet durch eine ausgeprägtere Insulinresistenz, einen – durch die physiologische Insulinresistenz der Pubertät zusätzlich beschleunigten – rascheren Verlust der β -Zell-Funktion und ein früheres Auftreten mikro- und makrovaskulärer Komplikationen [8]. Die Langzeitdaten der TODAY-Studie sind eindrücklich: Bei früh manifestem T2D entwickelten 50 % der Betroffenen innerhalb von 9 Jahren und 80 % innerhalb von 15 Jahren eine mikrovaskuläre Komplikation; die kumulative Inzidenz der Hypertonie

lag nach 15 Jahren bei 67,5 %, die der Dyslipidämie bei 51,6 % [22]. Jede um eine Dekade frühere Diabetesdiagnose ist mit einer um etwa 3–4 Jahre verkürzten Lebenserwartung assoziiert [23]. Die Therapie sollte daher den Krankheitsverlauf modifizieren und nicht lediglich die glykämische Kontrolle sicherstellen.

Treibende Ursache dieser Stoffwechselerkrankung ist die exzessive Adipositas mit konsekutiver Insulinresistenz. Dies spiegelt sich in der SURPASS-PEDS-Population wider: Bei einer mittleren Diabetesdauer von nur 2,4 Jahren bestand bereits eine schwere Adipositas (mittlerer BMI 35,4 kg/m², BMI-SDS 3,11) [15]. Folgerichtig formulieren die Standards der American Diabetes Association für den jugendlichen T2D ein Gewichtsreduktionsziel von 7–10 % als eigenständiges Therapieziel – gleichrangig neben dem strengen glykämischen Ziel (HbA1c < 6,5 %) [9]. Der ADA/EASD-Konsensusbericht stuft das Gewichtsmanagement als Kernkomponente der T2D-Therapie ein, wobei eine Gewichtsreduktion von ≥ 5–15 % einen Nutzen „jenseits der glykämischen Kontrolle“ erbringt [7,24]. Vor diesem Hintergrund erscheint es konzeptionell verkürzt, dass der Anforderungsrahmen der zVT die Adipositas und ihre Folgen (Hypertonie, Dyslipidämie, mikrovaskuläre Komplikationen) lediglich als getrennt – etwa mit Antihypertensiva und Lipidsenkern – zu behandelnde „Risikofaktoren“ einordnet. Damit werden die nachgelagerten Folgen adressiert, nicht jedoch die gemeinsame Ursache.

Genau an dieser Stelle unterscheiden sich die Therapieoptionen grundlegend. Die in dieser Altersgruppe untersuchten GLP-1-Rezeptoragonisten (Dulaglutid, Liraglutid) senken den HbA1c initial, verlieren ihre Wirkung jedoch über die Zeit und haben – wie keine bislang zugelassene Therapie für den jugendlichen T2D – keine substanzielle und anhaltende Gewichtswirkung gegenüber Placebo gezeigt [15]. Eine Insulintherapie senkt zwar zuverlässig den Blutzucker, fördert aber Gewichtszunahme und Hypoglykämien und verschärft damit die kausale Adipositas, statt sie zu behandeln. Wie folgenreich dieser Unterschied ist, illustriert – als auf den Mechanismus übertragbarer Befund aus dem Erwachsenenbereich – die SURPASS-4-Studie: Bei vergleichbarem glykämischem Therapieziel verlangsamte Tirzepatid gegenüber Insulin glargin den Verlust der Nierenfunktion (eGFR-Abfall –1,4 vs. –3,6 ml/min/1,73 m²/Jahr) und senkte die Albuminurie, während diese unter Insulin zunahm (UACR –6,8 % vs. +36,9 %) [25]. Gleiche Glykämie, unterschiedliche Organ-Endpunkte – weil Insulin die zugrunde liegende metabolische Störung nicht adressiert. Gerade die Nephropathie zählt bei früh manifestem T2D zu den frühesten und gefürchtetsten Komplikationen [22].

Tirzepatid ist das erste und bislang einzige Mittel, das in dieser Population beide Therapieziele zugleich erreicht. In SURPASS-PEDS führte es nicht nur zu einer über 52 Wochen anhaltenden glykämischen Kontrolle, sondern erstmals auch zu einer klinisch bedeutsamen, dosisabhängigen Reduktion von Gewicht und BMI: BMI –7,4 % bzw. –11,2 % nach 30 Wochen und –8,9 % bzw. –15,1 % nach 52 Wochen, Körpergewicht –6,8 %/–10,5 % bzw. –8,0 %/–13,8 %, BMI-SDS –0,5/–0,8 bzw. –0,7/–1,1, Taillenumfang –5,3 bzw. –7,6 cm [15]. Damit wird das ADA-Gewichtsziel erreicht bzw. übertroffen, ohne dass nach 52 Wochen ein Plateau erkennbar war. Parallel verbesserte Tirzepatid das gesamte kardiometabolische Risikoprofil (Blutdruck, Lipide, Taillenumfang) und reduzierte das Auftreten neuer oder verschlechterter Hypertonie (11 % vs. 29 % unter Placebo) und Dyslipidämie (3 % vs. 15 %) [15] – es greift also unmittelbar in jene Komplikationskaskade ein, die den Langzeitverlauf bestimmt. Das Sicherheitsprofil entsprach dem bei Erwachsenen Etablierten; insbesondere fanden sich keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung von Wachstum oder Pubertätsentwicklung, keine schweren Hypoglykämien sowie keine Pankreatitiden oder medullären Schilddrüsenkarzinome [15].

Die Robustheit dieser Effekte wird durch ein umfangreiches Studienprogramm und unabhängige Evidenz gestützt: In SURMOUNT-2 (Erwachsene mit Adipositas und T2D) reduzierte Tirzepatid das Gewicht um 12,8 % bzw. 14,7 % gegenüber 3,2 % unter Placebo [24]; eine Post-hoc-Analyse des SURMOUNT-Programms zeigte, dass die Wirkung bei früh (< 25 Jahre) manifester Adipositas ebenso ausgeprägt ist wie bei späterer Manifestation [23]. In einer Netzwerk-Metaanalyse von 127 RCT war Tirzepatid das wirksamste der verfügbaren Inkretin-/Dualagonisten zur Gewichtsreduktion und damit den GLP-1-Rezeptoragonisten der zVT überlegen [26]. Metaanalytisch zeigte Tirzepatid zudem keine Erhöhung schwerer unerwünschter Ereignisse oder der Gesamtmortalität [27] und war mit einer moderaten Verbesserung des psychischen Wohlbefindens assoziiert [16].

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die vorliegende Evidenz aus SURPASS-PEDS ist methodisch hochwertig und klinisch bedeutsam; dass sie im Ergebnis der Nutzenbewertung unberücksichtigt bleibt, ist der formalen Anforderungsstruktur geschuldet, nicht einem fehlenden Nutzen von Tirzepatid. Gerade bei Kindern und Jugendlichen ist eine einfache Therapie des T2D ohne intrinsisches Hypoglykämierisiko, ohne komplexe Dosisanpassung von Insulin und vor allem eine medikamentöse Therapie mit der Möglichkeit einer Körpergewichtsreduktion zur Senkung des Risikos für Komorbiditäten äußerst wünschenswert und vorteilhaft. Aus pädiatrischer Sicht erleichtert zudem die einmal wöchentliche subkutane Gabe die Therapieadhärenz; der unter Tirzepatid bei einem erheblichen Anteil der Behandelten erreichte normoglykämische Bereich (HbA1c < 5,7 %) ist mit den bisherigen Optionen in dieser Altersgruppe kaum erreichbar und eröffnet die Aussicht auf eine Modifikation des Krankheitsverlaufs.

Die pathophysiologische Sequenz des Typ-2-Diabetes im Kindes- und Jugendalter – Adipositas, Insulinresistenz, Hyperglykämie und Folgeerkrankungen – lässt sich durch eine Gewichtsreduktion umkehren: Die Gewichtsabnahme führt zu einer besseren Insulinsensitivität und zu einer Diabetesremission mit reduziertem Risiko für Folgeerkrankungen. Dieser Mechanismus einer grundlegenden Korrektur der Pathophysiologie ist ein generelles Behandlungsprinzip, das sich sowohl mit GLP-1-Rezeptoragonisten als auch mit anderen Therapiestrategien (z. B. Formeldiät, s. DiRECT-Studie [28]) erreichen lässt.

Die mit Tirzepatid erreichte anhaltende Gewichtsreduktion erleichtert zudem die Umsetzung des multimodalen Behandlungskonzeptes des Typ-2-Diabetes im Kindes- und Jugendalter, das auf mehr körperliche Aktivität und eine gesunde Ernährung zielt.

Die Schlussfolgerung „Zusatznutzen nicht belegt“ ist aus unserer Sicht primär ein Artefakt des methodischen Rahmens: Sie resultiert aus dem Fehlen einer direkten Vergleichsstudie gegen die mehrarmige, voll eskalierte zVT sowie aus einem Bewertungsmaßstab, der den für diese Indikation kausal entscheidenden Endpunkt – die Reduktion der Adipositas – nicht angemessen gewichtet. Sie ist kein Beleg dafür, dass Tirzepatid keinen patientenrelevanten Nutzen stiftet.

Wir bitten den G-BA, der über den Zusatznutzen beschließt, die vorliegende, methodisch hochwertige Evidenz aus SURPASS-PEDS materiell zu würdigen und dabei die Reduktion von Körpergewicht und Adipositas als patientenrelevanten Kern-Endpunkt dieser Hochrisiko-Erkrankung anzuerkennen.

Zugleich regen wir an, die Anforderungen an die Vergleichstherapie bei seltenen pädiatrischen Indikationen so zu fassen, dass sie in einer kleinen, vulnerablen Population auch praktisch und ethisch umsetzbar bleiben.

Zusammenfassend sehen die Stellungnehmer einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tirzepatid in der Behandlung des Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis < 17 Jahren. Dieser stützt sich maßgeblich auf die einzigartige, von keiner Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie erreichte gleichzeitige Wirkung auf den kausalen Endpunkt Adipositas und auf das kardiometabolische Risikoprofil – bei zugleich ausgeprägter und über 52 Wochen anhaltender glykämischer Kontrolle und einem in dieser Altersgruppe günstigen Sicherheitsprofil.

Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 3. 2023 DOI: 10.6101/AZQ/000503. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/nvl-001> [cited: 2026-06-19].
2. 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.
3. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Registernummer 057 – 016. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/057-016> [cited 2026-06-19].
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Gallwitz B, Aberle J, Birkenfeld AL, Kellerer M, Klein HH, Landgraf R, Müller-Wieland D, Nauck MA, Wiesner T, Siegel E. Therapie des Typ-2-Diabetes. Diabetol Stoffwechs 2025; 20: S193–S210. DOI 10.1055/a-2592-7923
9. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2026. Diabetes Care. 2026 Jan 1;49(Supplement_1):S183-S215. doi: 10.2337/dc26-S009. PMID: 41358900; PMCID: PMC12690185.
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. Emerging Risk Factors Collaboration. Life expectancy associated with different ages at diagnosis of type 2 diabetes in high-income countries: 23 million person-years of observation. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023 Oct;11(10):731-742. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00223-1
12. Lin B, Coleman RL, Bragg F, Maddaloni E, Holman RR, Adler AI. Younger-onset compared with later-onset type 2 diabetes: an analysis of the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) with up to 30 years of follow-up (UKPDS 92). *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024 Dec;12(12):904-914. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00242-0.
13. Sattar N, Kennon B, White AD. Increased prevalence of younger onset type 2 diabetes: why and what could be done? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024 Oct;12(10):687-690. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00231-6.
14. Kanbour S, Ageeb RA, Malik RA, Abu-Raddad LJ. Impact of bodyweight loss on type 2 diabetes remission: a systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025 Apr;13(4):294-306. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00346-2.
15. Hannon TS, Chao LC, Barrientos-Pérez M, Pamidipati KC, Landó LF, Lee CJ, Patel H, Bergman BK. Efficacy and safety of tirzepatide in children and adolescents with type 2 diabetes (SURPASS-PEDS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2025 Oct 4;406(10511):1484-1496. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01774-X. Epub 2025 Sep 17. Erratum in: *Lancet.* 2025 Oct 4;406(10511):1472. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01961-0. PMID: 40975112.
16. Hung TH, Chen CR, Hsu CW, et al. Efficacy of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Psychological Well-Being and Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hum Psychopharmacol.* 2026;41:e70041.
17. Tamborlane WV, Barrientos-Pérez M, Fainberg U, et al. Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381:637-646. doi: 10.1056/NEJMoa1903822.
18. Tamborlane WV, Bishai R, Geller D, et al. Once-Weekly Exenatide in Youth with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2022;45:1833-1840. doi: 10.2337/dc22-0303.
19. Arslanian S, Hannon T, Zeitler P, et al. Once-Weekly Dulaglutide for the Treatment of Youths with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2022;387:433-443. doi: 10.1056/NEJMoa2204601.
20. Shehadeh N, Barrett T, Galassetti p, Karlsson C, Monyak J, Iqbal N, Tamborlane WV Dapagliflozin in Adolescents and Young Adults with Type 2 Diabetes. *NEJM Evid* 2023 Dec;2(12):EVIDoa2300210. doi: 10.1056/EVIDoa2300210
21. Laffel LM, Danne T, Klingensmith GJ, et al. Efficacy and Safety of the SGLT2 Inhibitor Empagliflozin versus Placebo and versus Glimepiride in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11:226-237. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00027-X.
22. TODAY Study Group; Bjornstad P, Drews KL, Caprio S, et al. Long-Term Complications in Youth-Onset Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2021;385(5):416-426.
23. Gourgari E, Srivastava G, Kelly AS, et al. Early-Onset Obesity and Tirzepatide Treatment: A Post Hoc Analysis of the SURMOUNT Clinical Trials. *Obesity (Silver Spring).* 2025;33:1668-1679.

24. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2). *Lancet*. 2023;402:613-626.
25. Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I, et al. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes in the SURPASS-4 trial: post-hoc analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10:774-785.
26. Vienghirun J, Sawangjit R, Suttiruksa S, et al. GLP-1 Receptor/Dual Agonists for Weight Loss: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of RCTs. *Diabetes Obes Metab*. 2026;28:5043-5057.
27. Sillassen CDB, Faltermeier P, Bjerg JL, et al. Adverse effects of tirzepatide in patients at increased risk of cardiovascular events: a systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Med*. 2026;24:294.
28. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, et al. 5-year follow-up of the randomised Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT) of continued support for weight loss maintenance in the UK: an extension study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024 Apr;12(4):233-246. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00385-6.

Autoren

Diese gemeinsame Stellungnahme wurde für die Fachgesellschaften erarbeitet von

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)

Prof. Dr. Baptist Gallwitz, Tübingen

Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland, Aachen

Prof. Dr. Jochen Seufert, Freiburg

Prof. Dr. Beate Karges, Aachen

Dr. Tobias Wiesner, Leipzig

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Prof. Dr. Mathias Merkel, Hamburg

Prof. Dr. Knut Mai, Berlin

Prof. Dr. Matthias Blüher, Leipzig

Prof. Dr. Jens Aberle, Hamburg

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED)

Prof. Dr. Martin Wabitsch, Ulm

PD Dr. Sebastian Kummer, Düsseldorf

PD Dr. Torben Biester, Braunschweig

PD Dr. Simone von Sengbusch, Lübeck