

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tirzepatid (Mounjaro®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.11.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Struktur von Tirzepatid	8
Abbildung 2: Überblick über die Wirkungen von GIP und GLP-1 auf verschiedene Organe / Gewebe und den potenziellen Nutzen eines kombinierten GIP / GLP-1- Rezeptoragonist.	9
Abbildung 3: Wirkungen von GLP-1 und GIP	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
FI	Fachinformation
GIP	glukoseabhängiges insulinotropes Peptid (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide)
GLP-1	Glukagon-like-Peptid-1 (Glucagon-Like-Peptide-1)
h	Stunde
mg	Milligramm
mL	Milliliter
Na	Natrium
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TG	Triglyceride
ZNS	Zentralnervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tirzepatid
Handelsname:	Mounjaro®
ATC-Code:	A10BX16
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18863440	EU/1/22/1685/019	2,5 mg	1 Durchstechflasche
18863517	EU/1/22/1685/027	2,5 mg	4 Durchstechflaschen (4 x 1)*

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18863457	EU/1/22/1685/020	5 mg	1 Durchstechflasche
18863523	EU/1/22/1685/031	5 mg	4 Durchstechflaschen (4 x 1)*
18863606	EU/1/22/1685/032	5 mg	12 Durchstechflaschen (12 x 1)*
18863463	EU/1/22/1685/021	7,5 mg	1 Durchstechflasche
18863546	EU/1/22/1685/035	7,5 mg	4 Durchstechflaschen (4 x 1)*
18863486	EU/1/22/1685/022	10 mg	1 Durchstechflasche
18863552	EU/1/22/1685/039	10 mg	4 Durchstechflaschen (4 x 1)*
18863612	EU/1/22/1685/040	10 mg	12 Durchstechflaschen (12 x 1)*
18863492	EU/1/22/1685/023	12,5 mg	1 Durchstechflasche
18863569	EU/1/22/1685/043	12,5 mg	4 Durchstechflaschen (4 x 1)*
18863500	EU/1/22/1685/024	15 mg	1 Durchstechflasche
18863575	EU/1/22/1685/047	15 mg	4 Durchstechflaschen (4 x 1)*
18863629	EU/1/22/1685/048	15 mg	12 Durchstechflaschen (12 x 1)*
Jede Durchstechflasche enthält 0,5 mL Lösung *Mehrfachpackung Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. Quelle: [1] mg: Milligramm; mL: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Nomen die maskuline Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

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.

Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle, sowie auf die untersuchten Populationen, sind in den Abschnitten 4.4, 4.5 und 5.1 der Fachinformation (FI) zu finden [1].

Zusammenfassung

Tirzepatid ist der erste langwirksame duale glukoseabhängiges insulinotropes Peptid (GIP) / Glukagon-like-Peptid-1 (GLP-1)-Rezeptoragonist. Tirzepatid ist ein Peptid mit 39 Aminosäuren mit einer C20-Fettsäurekette, die eine Albuminbindung ermöglicht und gleichzeitig die Halbwertszeit verlängert [1–3].

GIP and GLP-1 werden als Inkretin-Hormone bezeichnet und werden als Antwort auf eine Glukose-Aufnahme freigesetzt und verstärken die glukoseabhängige Insulinsekretion. Zusammen sind GLP-1 und GIP für den Großteil des Inkretin-Effektes verantwortlich [4, 5].

Sowohl der GIP als auch der GLP-1-Rezeptor sind auf den endokrinen α - und β -Zellen der Bauchspeicheldrüse, im Gehirn, Herz, Gefäßen, Immunzellen (Leukozyten), Darm und Niere vorhanden. GIP-Rezeptoren sind auch auf Adipozyten zu finden [1].

Tirzepatid ist hoch selektiv für die humanen GIP and GLP-1-Rezeptoren und bindet an diese mit hoher Affinität. Die Bindung von Tirzepatid an den GIP-Rezeptor ist vergleichbar dem nativen GIP. Die Aktivität von Tirzepatid am GLP-1-Rezeptor ist niedriger im Vergleich zum nativen GLP-1 [1].

Tirzepatid erhöht die Glukosesensitivität der β -Zellen und verstärkt glukoseabhängig die erste und zweite Phase der Insulinsekretion und verbessert die Insulinsensitivität. Tirzepatid senkte zudem glukoseabhängig die Nüchtern- und postprandiale Glukagon-Konzentration.

Tirzepatid verzögert die Magenentleerung, was die Absorption von Glukose nach einer Mahlzeit verlangsamen und zu einem positiven Effekt auf die postprandiale Glykämie führen kann und reduziert die Nahrungsaufnahme. Tirzepatid senkt das Körpergewicht bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM), was zu einer Verbesserung der Insulinempfindlichkeit beitragen kann. Die verringerte Nahrungsaufnahme unter Tirzepatid trägt zur Verringerung des Körpergewichts bei. Die Verringerung des Körpergewichts ist hauptsächlich auf die reduzierte Fettmasse zurückzuführen [1].

Die Wirkung von Tirzepatid auf die α - and β -Zellfunktion und Insulinsensitivität wurde bei Patienten mit T2DM untersucht. Tirzepatid reduziert die Blutglukose durch Erhöhung der Glukose-stimulierten Insulinsekretion, Erhöhung der Insulinsensitivität und durch Erniedrigung der Glukose-stimulierten Glukagon-Konzentration. Die Verlangsamung der Magenmotilität kann zur verbesserten Glukosekontrolle beitragen [6].

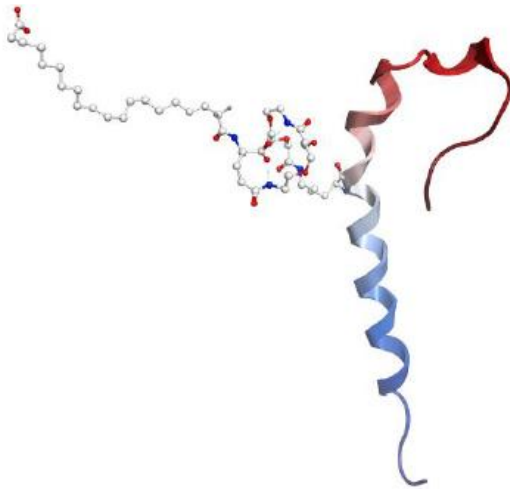
Struktur von Tirzepatid

Abbildung 1: Struktur von Tirzepatid

Quelle: Eigene Darstellung

Entsprechend der Abbildung 1 ist Tirzepatid ein Peptid mit 39 Aminosäuren, das über einen Linker am Lysinrest an Position 20 an eine C20-Difettsäuregruppe konjugiert ist.

Tirzepatid ist ein multi-funktionales Peptid, das auf Basis der nativen GIP-Sequenz modifiziert wurde, um sowohl an GIP und an den GLP-1-Rezeptor zu binden. Tirzepatid besitzt *in vitro* eine höhere Potenz (Affinität) zum nativen GIP als zum GLP-1 [3].

Tirzepatid besitzt damit eine chemische Struktur und ein pharmakologisches Profil, das sich von GLP-1-Rezeptoragonist durch seine zusätzlichen Effekte auf den GIP-Rezeptor unterscheidet und damit einzigartig im Vergleich zu den bisher verfügbaren Inkretinmimetika ist. Als dualer Agonist, vereint Tirzepatid die Wirkung auf beide Rezeptoren zu einer verbesserten glykämischen Kontrolle [3, 7]. Durch die duale agonistische Aktivität hat Tirzepatid das Potential für eine höhere Effektivität auf Zielstrukturen wie die insulinproduzierenden pankreatischen β -Zellen, die sowohl GIP als auch GLP-1-Rezeptoren exprimieren [7].

Tirzepatid kann zudem eine zusätzliche Wirksamkeit durch eine Aktivierung von metabolisch aktivem Gewebe bzw. Fettgewebe erzielen, das nicht durch klassische GLP-1-Rezeptoragonist erreicht wird (gestützt durch die Beobachtung einer erhöhten Energieverwertung mit resultierendem reduziertem Körpergewicht) [3, 7, 8].

Die mittlere Halbwertszeit von ca. 5 Tagen (116,7 h) und ermöglicht eine einmal wöchentliche Anwendung [3].

Auswirkungen von GIP und GLP-1 auf verschiedene Organe /Gewebe

Einen Überblick über den generellen biologischen Einfluss von GIP und GLP-1 auf verschiedene Organe und Gewebe zeigt die Abbildung 2:

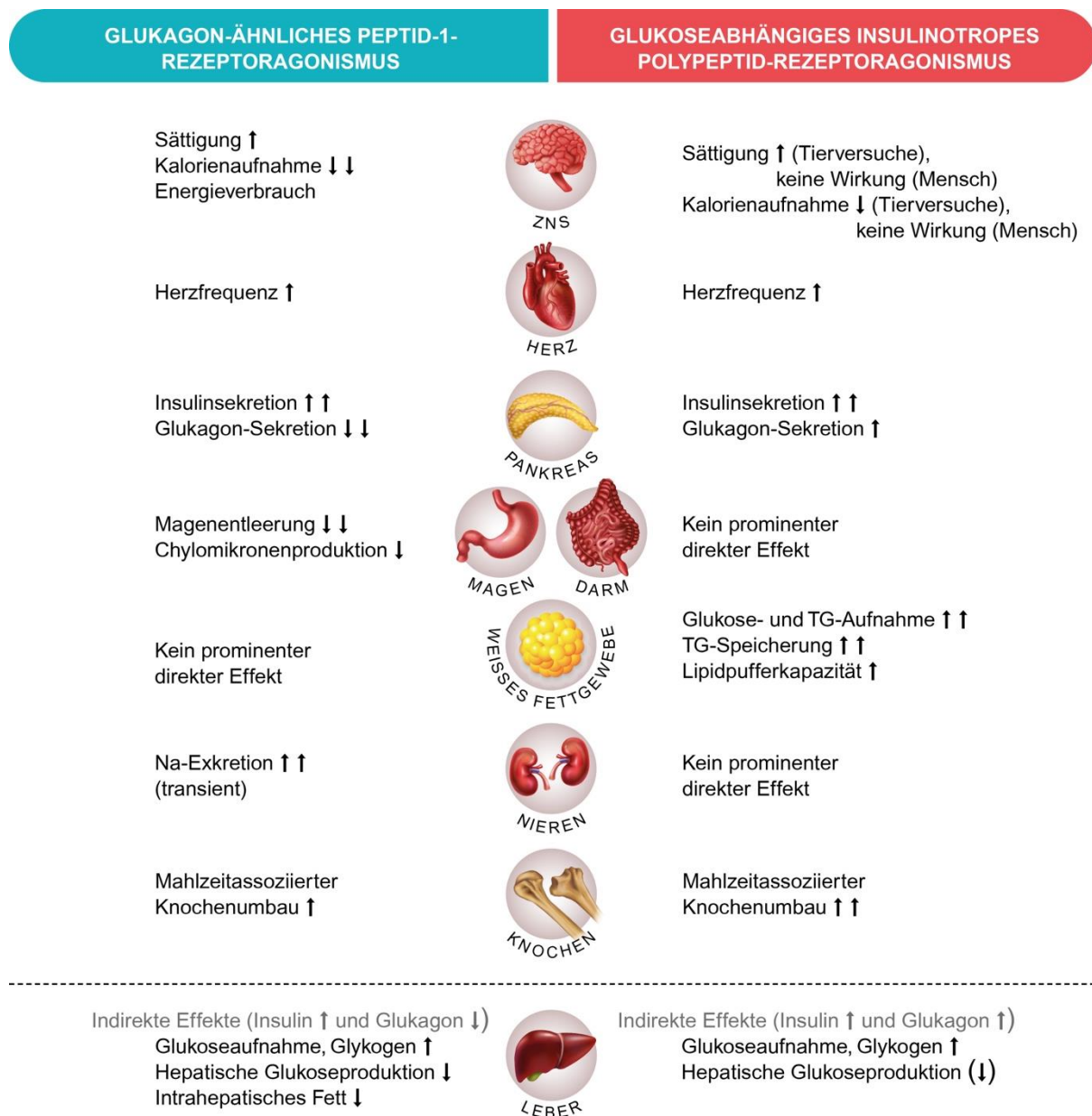


Abbildung 2: Überblick über die Wirkungen von GIP und GLP-1 auf verschiedene Organe / Gewebe und den potenziellen Nutzen eines kombinierten GIP / GLP-1-Rezeptoragonist.

GIP: Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid; GLP-1: Glukagon-like-Peptid-1; Na: Natrium; TG: Triglyceride

Quelle: Angepasst von Nauck et al. 2021 [9], Samms et al. 2020 [10] und Bailey 2021 [11]

Die grundsätzlichen Wirkungen – Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Darmhormone GLP-1 und GIP werden zudem nachfolgend detaillierter beschrieben und in Abbildung 3 dargestellt:

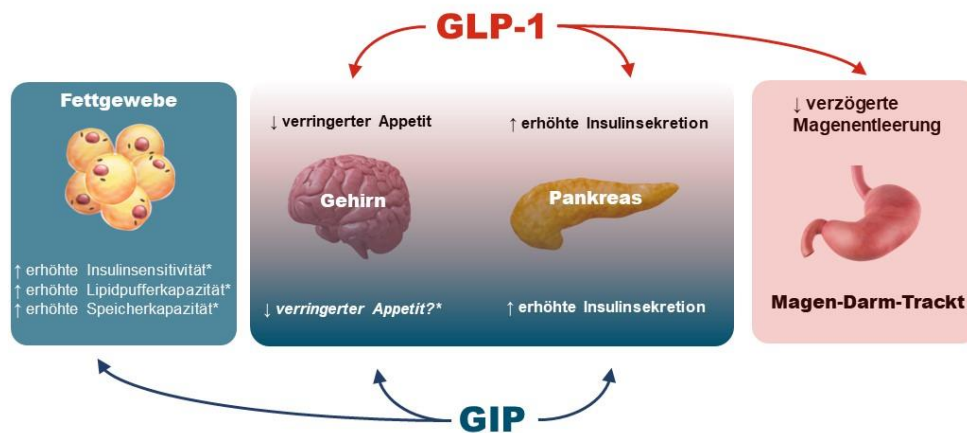


Abbildung 3: Wirkungen von GLP-1 und GIP

GIP: Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid; GLP-1: Glukagon-like-Peptid-1

Quelle: Eigene Darstellung

- GLP-1 zeigt direkte Wirkungen im Zentralnervensystem (ZNS) (Reduktion der Nahrungsaufnahme), auf Inselzellen (erhöhte Insulinsekretion) und Magen (reduzierte Magenentleerung).
- GIP hat direkte Wirkungen im ZNS (Rezeptoren in Bereichen, die nicht mit GLP-1 überlappen), Fettgewebe und Inselzellen (glukagonotrope oder insulinotrope glukoseabhängige Wirkungen).
- Ein dualer GIP / GLP-1-Rezeptoragonist könnte somit zu einer verbesserten Physiologie über die Summe seiner individuellen agonistischen Komponenten beitragen.
- Im physiologischen Zustand sind die postprandialen GIP-Plasmaspiegel 3-5-mal höher als die von GLP-1. Dies wurde bei der Entwicklung von Tirzepatid beachtet und nachgeahmt.

Die Untersuchung der biologischen Aktivität von GIP auf Adipozyten zeigt dessen Einfluss auf Kohlenhydrat- und Lipidmetabolismus des Fettgewebes und die mögliche Regulierung der Glukoseaufnahme, Lipolyse und Lipoproteinlipase-Aktivität [9, 10, 12–21].

In einer Phase-1-Studie zur Klärung des Wirkungsmechanismus von Tirzepatid wurden die Effekte von Tirzepatid 15 mg im Vergleich zu Placebo (Total clamp disposition Index nach 28 Wochen) als auch im Vergleich zu Placebo und Semaglutid 1 mg hinsichtlich Körper-

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zusammensetzung / Körpergewicht, einer nüchternen visuellen Analogskala sowie der Nahrungsaufnahme bei Patienten mit T2DM untersucht. Tirzepatid reduzierte dabei signifikant das Körpergewicht und die Fettmasse im Vergleich zu Semaglutid und Placebo, wobei die Gewichtsreduktion primär durch einen Verlust von Fettmasse beeinflusst wurde. Der gezeigte erhöhte Appetit Score anhand der visuellen Analogskala bestätigt zudem den reduzierten Appetit. Die Therapie mit Tirzepatid war in der Summe mit einer verbesserten Körperzusammensetzung, einer stärkeren Abnahme des Körpergewichtes primär durch Verlust von Fettmasse und einem erniedrigten Appetit sowie einer erniedrigten Energieaufnahme verbunden [22, 23].

In der Summe ist die Wirkung von Tirzepatid auf die α - and β -Zellfunktion und der Einfluss auf die Insulinsensitivität und Erniedrigung der Blutglukose bei T2DM-Patienten bedingt durch:

- die gesteigerte glukose-stimulierte Insulinsekretion
- die Erhöhung der Insulinsensitivität
- die Reduzierung der Glukagon-Konzentration [1].

Die Reduzierung der Magenmotilität kann zu der verbesserten postprandialen Glukosekontrolle beitragen [7].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>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"> • als Monotherapie, wenn die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist, • zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus. <p>Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle, sowie auf die untersuchten Populationen, sind in den Abschnitten 4.4, 4.5 und 5.1 zu finden</p>	nein	15. September 2022	A-D
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben sind der FI von Mounjaro[®] entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
keine	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu den Wirkmechanismen entstammen für Tirzepatid der FI, der Investigator Brochure, dem Clinical Overview des Common Technical Documents sowie der zitierten Primär- und Sekundärliteratur.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Mounjaro[®]. Stand: August 2023; 2023.
2. Min T, Bain SC. The Role of Tirzepatide, Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist, in the Management of Type 2 Diabetes: The SURPASS Clinical Trials. *Diabetes Ther* 2021; 12(1):143–57. doi: 10.1007/s13300-020-00981-0.
3. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, Alsina-Fernandez J, Urva S, Bokvist KB et al. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab* 2018; 18:3–14. doi: 10.1016/j.molmet.2018.09.009.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

4. Nauck MA, D'Alessio DA. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regarding glycaemic control and body weight reduction. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21(1):169. doi: 10.1186/s12933-022-01604-7.
5. Gasbjerg LS, Bergmann NC, Stensen S, Christensen MB, Rosenkilde MM, Holst JJ et al. Evaluation of the incretin effect in humans using GIP and GLP-1 receptor antagonists. *Peptides* 2020; 125:170183. doi: 10.1016/j.peptides.2019.170183.
6. Eli Lilly and Company. 2.5. Clinical Overview. Tirzepatide (LY3298176). Type 2 Diabetes Mellitus; 2021.
7. Eli Lilly and Company. Tirzepatide [LY3298176] Investigator's Brochure. Februar 2023; 2023.
8. Frias JP, Nauck MA, Van J, Kutner ME, Cui X, Benson C et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *Lancet* 2018; 392(10160):2180–93. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32260-8.
9. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AFH. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23 Suppl 3:5–29. doi: 10.1111/dom.14496.
10. Samms RJ, Coghlan MP, Sloop KW. How May GIP Enhance the Therapeutic Efficacy of GLP-1? *Trends Endocrinol Metab* 2020; 31(6):410–21. doi: 10.1016/j.tem.2020.02.006.
11. Bailey CJ. Tirzepatide: a new low for bodyweight and blood glucose. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(10):646–8. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00217-5.
12. Willms B, Werner J, Holst JJ, Orskov C, Creutzfeldt W, Nauck MA. Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after a liquid test meal: effects of exogenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-(7-36) amide in type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(1):327–32. doi: 10.1210/jcem.81.1.8550773.
13. Usdin TB, Mezey E, Button DC, Brownstein MJ, Bonner TI. Gastric inhibitory polypeptide receptor, a member of the secretin-vasoactive intestinal peptide receptor family, is widely distributed in peripheral organs and the brain. *Endocrinology* 1993; 133(6):2861–70. doi: 10.1210/endo.133.6.8243312.
14. Szayna M, Doyle ME, Betkey JA, Holloway HW, Spencer RG, Greig NH et al. Exendin-4 decelerates food intake, weight gain, and fat deposition in Zucker rats. *Endocrinology* 2000; 141(6):1936–41. doi: 10.1210/endo.141.6.7490.
15. Starich GH, Bar RS, Mazzaferri EL. GIP increases insulin receptor affinity and cellular sensitivity in adipocytes. *Am J Physiol* 1985; 249(6 Pt 1):E603-7. doi: 10.1152/ajpendo.1985.249.6.E603.

16. Mohammad S, Ramos LS, Buck J, Levin LR, Rubino F, McGraw TE. Gastric inhibitory peptide controls adipose insulin sensitivity via activation of cAMP-response element-binding protein and p110 β isoform of phosphatidylinositol 3-kinase. *J Biol Chem* 2011; 286(50):43062–70. doi: 10.1074/jbc.M111.289009.
17. Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *The Lancet* 1987; 2(8571):1300–4. doi: 10.1016/s0140-6736(87)91194-9.
18. Kaplan AM, Vigna SR. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) binding sites in rat brain. *Peptides* 1994; 15(2):297–302. doi: 10.1016/0196-9781(94)90016-7.
19. Dupre J, Ross SA, Watson D, Brown JC. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37(5):826–8. doi: 10.1210/jcem-37-5-826.
20. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368(9548):1696–705. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69705-5.
21. Aronoff SL, Berkowitz K, Shreiner B, Want L. Glucose Metabolism and Regulation: Beyond Insulin and Glucagon. *Diabetes Spectrum* 2004; 17(3):183–90. doi: 10.2337/diaspect.17.3.183.
22. Heise T, Mari A, DeVries JH, Urva S, Li J, Pratt EJ et al. Effects of subcutaneous tirzepatide versus placebo or semaglutide on pancreatic islet function and insulin sensitivity in adults with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-arm, phase 1 clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10(6):418–29. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00085-7.
23. Heise T, Vries JH de, Coskun T, Urva S, Li J, Pratt EJ et al. 338-OR: Tirzepatide Reduces Appetite, Energy Intake, and Fat Mass in People with T2D. *Diabetes* 2022; 71(Supplement_1). doi: 10.2337/db22-338-OR.