

Tirzepatide injectie, een nieuw middel bij type 2-diabetes

Tirzepatide (nog niet op de markt in België, situatie op 1/8/2023) behoort tot een nieuwe therapeutische klasse (gecombineerde GIP/GLP-1-analogen) voor de behandeling van type 2-diabetes. De winst op glykemiecontrole bleek superieur (en klinisch relevant), vergeleken met zowel placebo als insuline (een extra verlaging van het HbA1c met respectievelijk $\geq 1,5\%$ en 1%). Dat geldt ook voor het effect op het gewicht (bijkomend gewichtsverlies van 2 tot 5 kilo in vergelijking met semaglutide, 7 tot 10 kg in vergelijking met placebo en 9 tot 15 kg in vergelijking met insuline). Qua ongewenste effecten lijkt tirzepatide vooral aanleiding te geven tot gastro-intestinale symptomen (net als de GLP-1-analogen) en lokale reacties.

Die gegevens zijn veelbelovend, maar er zijn nog een aantal onduidelijkheden. Er ontbreken gegevens over de mogelijke winst van tirzepatide op de micro- en macrovasculaire complicaties van diabetes in klinische real-life omstandigheden. Over de veiligheid van tirzepatide op lange termijn is nog niets geweten.

Het effect van tirzepatide op het gewicht wordt onderzocht buiten de context van type 2-diabetes, bij patiënten met obesitas of overgewicht met comorbiditeiten. We komen binnenkort terug op deze gegevens.

Tirzepatide voor injectie is een nieuw geneesmiddel dat is goedgekeurd door het Europees geneesmiddelenagentschap, voor de behandeling van type 2-diabetes. Het behoort tot een nieuwe therapeutische klasse die zowel op de GLP1- als op de GIP-receptoren werkt (GIP = *glucoseafhankelijk insulintropisch polypeptide*). De gecombineerde werking van deze nieuwe therapeutische klasse biedt uitzicht op een betere glykemiecontrole en beperkt tegelijkertijd het risico op hypoglykemie¹.



GLP-1 en GIP zijn incretines die via verschillende mechanismen een rol spelen bij de controle van de glykemie. GLP-1 stimuleert de insulinesecretie en blokkeert de glucagonsecretie bij hyperglykemie. GIP bevordert ook de insulinesecretie bij hyperglykemie, maar het stimuleert eveneens de glucagonsecretie bij hypoglykemie.

Tirzepatide werd geëvalueerd in verschillende recent gepubliceerde klinische onderzoeken (SURPASS-programma), waarin het enkel werd vergeleken met placebo, met semaglutide injectie of met insuline. In dit artikel geven we een overzicht van de resultaten.

Vergelijking met placebo

- Tirzepatide (5 mg, 10 mg en 15 mg/week) werd vergeleken met placebo bij 478 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle waren met alleen leefstijlaanpassing (SURPASS-1-studie)².
- Tirzepatide (10 mg en 15 mg/week) werd ook vergeleken met placebo bij 475 patiënten die al insuline glargine kregen, met of zonder metformine (SURPASS-5-studie)³.
- In beide gevallen ging het om een dubbelblind onderzoek, met een studieduur van 40 weken. Het primaire eindpunt was het verschil in HbA1c na 40 weken follow-up, ten opzichte van baseline.
- Vergeleken met de patiënten in de SURPASS-1-studie waren de patiënten van de SURPASS-5-studie ouder (gemiddeld 61 jaar versus 54 jaar). Ze hadden ook al langer diabetes (13 jaar versus 5 jaar), een slechtere glykemiecontrole bij aanvang (HbA1C 8,3% versus 7,9%) en een hogere BMI (33,4 versus 31).

In monotherapie verlaagt tirzepatide het HbA1c met ongeveer 2% ten opzichte van placebo

In de SURPASS-1-studie² was het verschil in HbA1c vergeleken met placebo ongeveer 2%, ongeacht de gebruikte dosis (5 mg, 10 mg en 15 mg/week). Bij patiënten die placebo kregen, daalde het HbA1c niet tijdens de duur van de studie.

Om in het onderzoek te worden opgenomen, mochten de patiënten nog nooit een injecteerbare

behandeling hebben gekregen. Bij de start van de studie hadden de patiënten echter gemiddeld al 5 jaar type 2-diabetes, en ongeveer de helft van hen had al orale antidiabetica gebruikt, maar was daar minstens 3 maanden eerder mee gestopt.

Als add-on bij onvoldoende controle met insuline glargine (met of zonder metformine) geeft tirzepatide ongeveer 1,5% extra daling van het HbA1c, ten opzichte van placebo

In de SURPASS-5-studie³ gebruikten de patiënten al insuline glargine en ongeveer 80% van hen kreeg metformine. Het verschil in HbA1c ten opzichte van placebo was ook in het voordeel van tirzepatide, met een extra daling van ongeveer 1,5% – ongeacht de gebruikte dosis (10 mg of 15 mg/week). In het studieprotocol werd een aanpassing voorzien van de dosis insuline glargine op basis van de gemiddelde nuchtere glykemie gemeten tijdens periodieke controles (*treat-to-target algorithm*). Tussen de aanvang van de studie en week 40 werd de toegediende dosis insuline glargine met 34% tot 52% verlaagd in de tirzepatidegroep vergeleken met de placebogroep. De dosis insuline glargine werd het sterkst verlaagd bij de patiënten die de hoogste dosis tirzepatide (15 mg/week) kregen en bij aanvang minder goed onder controle waren (HbA1c >8%).

Vergelijking met semaglutide injectie

Als add-on bij onvoldoende controle met metformine geeft tirzepatide ongeveer 0,1 tot 0,4% extra daling van het HbA1c, ten opzichte van semaglutide

In de SURPASS-2-studie⁴ werd tirzepatide (5 mg, 10 mg en 15 mg/week) vergeleken met semaglutide injectie (1 mg/week) bij 1.878 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle waren met metformine in een dosis van minstens 1 500 mg/dag. De patiënten die deelnamen aan deze 40 weken durende studie, hadden bij aanvang een gemiddelde leeftijd van 56 jaar, een diabetesduur van 8 jaar, een BMI van 34,2 en een HbA1c van 8,3%. De studie had een open-label design dat niet verder werd toegelicht in de publicatie. Na 40 weken was er een grotere HbA1c-daling bij patiënten die tirzepatide kregen, vergeleken met semaglutide (een verschil van ongeveer 0,1 tot 0,4%, afhankelijk van de toegediende dosis tirzepatide).



Vergeleken met semaglutide injectie 1 mg/week ziet men een verschil in HbA1c van:

- -0,15% (95% BI -0,28 tot -0,03; P=0,02) met tirzepatide 5 mg/week
- -0,39% (95% BI -0,51 tot -0,26; P<0,001) met tirzepatide 10 mg/week
- -0,45% (95% BI -0,57 tot -0,32; P<0,001) met tirzepatide 15 mg/week

Vergelijking met insuline

- In de SURPASS-3-studie⁵ werd tirzepatide (10 mg en 15 mg/week) vergeleken met insuline degludec bij 1 444 patiënten met type 2-diabetes die gedurende minstens 3 maanden onvoldoende onder controle waren met metformine (met of zonder gliflozinen).
- In de SURPASS-4-studie⁶ werd tirzepatide (10 mg en 15 mg/week) vergeleken met insuline glargine bij 2 002 patiënten met type 2-diabetes en hoog cardiovasculair risico, die onvoldoende onder controle waren met een orale behandeling (bestaande uit metformine en/of hypoglykemiërend sulfamide en/of gliflozine) gedurende minstens 3 maanden.
- Beide studies waren open-label, non-inferioriteitsstudies met een studieduur van 52 weken. Het primair eindpunt was het verschil in HbA1c na een follow-up van 52 weken, ten opzichte van baseline.

Als add-on bij onvoldoende controle met metformine (met of zonder gliflozine) geeft tirzepatide ongeveer 0,9 tot 1% extra daling van het HbA1c, ten opzichte van insuline degludec

In de SURPASS-3-studie⁵ was het verschil in HbA1c ten opzichte van insuline degludec in het voordeel van tirzepatide, met een extra daling van ongeveer 0,9 tot 1%, afhankelijk van de toegediende dosis (10 of 15 mg/week).

Als add-on op een orale behandeling bij patiënten met hoog cardiovasculair risico geeft tirzepatide ongeveer 1% extra daling van het HbA1c, ten opzichte van insuline glargine

In de SURPASS-4-studie⁶ was het verschil in HbA1c ten opzichte van insuline glargine ook in het voordeel van tirzepatide, met een extra daling van 1 tot 1,1%, afhankelijk van de toegediende dosis (10 of 15 mg/week).

Invloed op het gewicht

Van GLP-1-analogen is aangetoond dat ze bij hogere doses dan de gebruikte doses bij type 2-diabetes een gunstig effect hebben op het gewicht bij obese patiënten met of zonder diabetes. In dat verband is het interessant om in de resultaten van het SURPASS-programma te kijken naar het effect van tirzepatide op het gewicht (secundair eindpunt in deze studies). Er moet worden opgemerkt dat de diabetespatiënten in het SURPASS-programma een gemiddelde BMI van meer dan 30 hebben.

Tirzepatide gaf systematisch een aanzienlijke winst op het gewicht. Er werd geschat dat het ongeveer 2 tot 5 kilo extra gewichtsverlies gaf ten opzichte van semaglutide (in een dosis van 1 mg/week, wat lager is dan de dosis die voorzien is voor de behandeling van obesitas), 7 tot 10 kg extra ten opzichte van placebo, en 9 tot 15 kg extra ten opzichte van insuline glargine of degludec. Momenteel loopt er een parallel onderzoeksprogramma waarin tirzepatide wordt geëvalueerd bij patiënten met obesitas of overgewicht met comorbiditeiten, al dan niet met diabetes (SURMOUNT-programma).⁷

Veiligheid

- **Vergeleken met een placebo**^{2,3} waren de meest voorkomende ongewenste effecten gastro-intestinaal. De incidentie van ernstige ongewenste effecten in de verschillende onderzochte groepen was vergelijkbaar. Bepaalde risico's die reeds werden waargenomen met GLP-1-analogen (voornamelijk pancreatitis en retinopathie) konden niet worden onderzocht omdat patiënten met antecedenten van pancreatitis en retinopathie systematisch waren uitgesloten van het onderzoeksprogramma.* Het aantal patiënten dat de behandeling stopzette wegens ongewenste effecten (ook meestal gastro-intestinaal) lag wel hoger in de tirzepatidegroepen, en dit aantal nam toe naarmate de gebruikte dosis hoger was. Er waren meer reacties ter hoogte van de injectieplaats met tirzepatide (2 tot 7% van de patiënten, afhankelijk van de dosis en het protocol). Gevallen van ernstige hypoglykemie (waarbij de tussenkomst van een andere persoon nodig is om de behandeling toe te dienen) waren er niet (SURPASS-1) of zelden (SURPASS-5). Anderzijds waren er meer voorvallen van hypoglykemie (<70 mg/dl) met tirzepatide dan met placebo bij patiënten die geen andere medicatie gebruikten (SURPASS-1), maar globaal kwam hypoglykemie weinig voor (ongeveer 6 tot 7%).

- ⊕
 - Stopzetten van de behandeling wegens gastro-intestinale ongewenste effecten
 - SURPASS-1: respectievelijk 2%, 5% en 7% met tirzepatide 5, 10 en 15 mg versus 1% met placebo (geen statistische analyse)
 - SURPASS-5: respectievelijk 3%, 6% en 7% met tirzepatide 5, 10 en 15 mg versus 0% met placebo (geen statistische analyse)
 - Ernstige ongewenste effecten
 - SURPASS-1: respectievelijk 4%, 2% en 1% met tirzepatide 5, 10 en 15 mg versus 3% met placebo
 - SURPASS-5: respectievelijk 8%, 11% en 7% met tirzepatide 5, 10 en 15 mg versus 8% met placebo
 - Hypoglykemie (<70 mg/dl)
 - SURPASS-1: respectievelijk 6%, 7% en 7% met tirzepatide 5mg, 10mg en 15 mg versus 1% met placebo
 - SURPASS-5: respectievelijk 60,3%, 63% en 60% met tirzepatide 5mg, 10mg en 15mg versus 60,8% met placebo (alle patiënten kregen insuline glargine)
 - Ernstige hypoglykemie
 - SURPASS-1: geen, in geen enkele groep
 - SURPASS-5: respectievelijk 0%, 1,6% en 0,8% met tirzepatide 5 mg, 10 mg en 15 mg versus 0% met placebo (alle patiënten kregen insuline glargine)
 - Reacties ter hoogte van de injectieplaats
 - SURPASS-1: respectievelijk 3%, 3% en 2% met tirzepatide 5, 10 en 15 mg versus 0% met placebo
 - SURPASS-5: respectievelijk 3,4%, 2,5% en 6,7% met tirzepatide 5, 10 en 15 mg versus 0,8% met placebo

- **Vergeleken met semaglutide**⁴ zag men met tirzepatide meer ernstige ongewenste effecten. Deze ernstige ongewenste effecten waren erg verschillend van aard (cardiovasculair, pulmonaal, digestief en renaal), waardoor het moeilijk is om een trend vast te stellen. De behandeling werd ook vaker stopgezet als gevolg van ongewenste effecten, maar het is niet duidelijk om welke ongewenste effecten het hier ging. De gastro-intestinale ongewenste effecten waren vergelijkbaar tussen de groepen. Tirzepatide lijkt meer reacties te veroorzaken ter hoogte van de injectieplaats dan semaglutide (10 tot 20 keer meer, afhankelijk van de dosis tirzepatide). Ernstige hypoglykemie kwam zelden voor in de 2 groepen.

- ⊕
 - Reacties ter hoogte van de injectieplaats: respectievelijk 2%, 3% en 4,5% met tirzepatide 5, 10 en 15 mg versus 0,2% met semaglutide 1 mg (geen statistische analyse)
 - Ernstige hypoglykemie: respectievelijk 0,2%, 0% en 0,2% met tirzepatide 5, 10 en 15 mg versus 0% met semaglutide 1 mg (geen statistische analyse)
 - Hypoglykemie (<70 mg/dl)
 - Hypoglykemie < 54mg/dl: respectievelijk 0,6%, 0,2% en 1,7% met tirzepatide 5, 10 en 15 mg versus 0,4% met semaglutide 1 mg (geen statistische analyse)

- **Vergeleken met insuline**^{5,6} was er geen verschil wat betreft ernstige ongewenste effecten of reacties ter hoogte van de injectieplaats. Met tirzepatide werd de behandeling vaker stopgezet wegens (voornamelijk gastro-intestinale) ongewenste effecten (2 tot 10 keer meer, afhankelijk van de dosis en het protocol). Er waren meer voorvallen van hypoglykemie met insuline.

- ⊕
 - Stopzetten van de behandeling wegens ongewenste effecten (alle soorten):
 - SURPASS-3: respectievelijk 7%, 10% en 11% met tirzepatide 5, 10 en 15 mg, versus 1% met insuline degludec (geen statistische analyse). Het gaat voornamelijk om gastro-intestinale ongewenste effecten.
 - SURPASS-4: respectievelijk 11%, 9% en 11% met tirzepatide 5, 10 en 15 mg, versus 5% met insuline glargine (geen statistische analyse). Het gaat voornamelijk om gastro-intestinale ongewenste effecten.

- Met betrekking tot het **risico op majeure cardiovasculaire events (MACE)** was er geen verschil tussen

de tirzepatide- en insuline glargine-groepen, in de studie die specifiek patiënten met een hoog cardiovasculair risico includeerde (SURPASS-4⁶). MACE werden ook gerapporteerd in de studie waarbij tirzepatide werd vergeleken met insuline degludec (SURPASS-3⁵) en in de studie waarbij de combinatie tirzepatide/insuline glargine werd vergeleken met placebo/insuline glargine (SURPASS-5³). In die twee studies was er evenmin een verschil tussen de groepen.



Optreden van MACE (bestaande uit cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct, CVA en instabiele angina pectoris)

- SURPASS-3: respectievelijk 1%, 1% en <1% met tirzepatide 5, 10 en 15 mg, versus <1% met insuline degludec.
- SURPASS-4: respectievelijk 6%, 5% en 3% met tirzepatide 5, 10 en 15 mg versus 6% met insuline glargine (HR gepoold tirzepatide versus insuline glargine = 0,74 (0,51-1,08)).
- SURPASS-5: respectievelijk 0%, 0,8% en 0,8% met tirzepatide 5, 10 en 15 mg versus 0,8% met placebo (alle patiënten kregen insuline glargine).

- **Samenvattend** kan men stellen dat tirzepatide (vooral gastro-intestinaal) slecht verdragen wordt, zoals eerder al werd vastgesteld met de GLP-1-analogen. Over het algemeen verminderen deze gastro-intestinale ongewenste effecten na verloop van tijd, maar ze leiden vaak tot stopzetten van de behandeling. In vergelijking met semaglutide leidde tirzepatide ook vaker tot stopzetten van de behandeling, hoewel de gastro-intestinale ongewenste effecten niet verschilden tussen de groepen. Behalve in vergelijking met insuline komen reacties op de injectieplaats vaker voor met tirzepatide.
- * De studies laten niet toe bepaalde risico's toegeschreven aan GLP-1-analogen (pancreatitis, diabetische retinopathie) te evalueren omdat patiënten met het hoogste risico op die aandoeningen waren uitgesloten uit de studies.

Opmerkingen van het BCFI

- In vergelijking met andere injecteerbare behandelingen gaf tirzepatide in deze SURPASS-studies een bijkomend voordeel op het vlak van glykemiecontrole. Tirzepatide had tevens een gunstig effect op het gewicht (zeker in vergelijking met de insulines, waarvan bekend is dat ze een negatief effect hebben op het gewicht), zonder toename van het risico van ernstige hypoglykemie.
- De verschillen in HbA1c waren groot, zeker in de studie die tirzepatide vergeleek met placebo bij patiënten die geen andere medicatie kregen (SURPASS-1-studie; HbA1c-verskil van ongeveer 2%). Het protocol voor deze SURPASS-1-studie² beschreef een selectie van patiënten die gedurende minstens 3 maanden geen medicatie hadden gebruikt. De patiënten hadden echter al gemiddeld 5 jaar type 2-diabetes en meer dan de helft van hen had eerder al medicatie gebruikt. Er wordt niet gezegd waarom deze behandelingen werden stopgezet voor aanvang van de studie Dit komt niet overeen met de gangbare praktijk.
- De parameters die in deze studies werden gemeten, zijn intermediaire uitkomstmaten voor diabetes: glykemiecontrole (meting van HbA1c) als primaire eindpunten en andere parameters, met name veranderingen in gewicht, als secundaire eindpunten. Het is wachten tot 2024 om meer te weten te komen over de effecten van tirzepatide op cardiovasculaire events, een klinisch relevantere uitkomstmaat die wordt onderzocht in een cardiovasculaire veiligheidsstudie (SURPASS-CVOT).
- De redenen voor het *open-label* design van de vergelijkende studies met semaglutide en insuline werden niet vermeld. Dit is vooral moeilijk te begrijpen in het geval van semaglutide, dat ook 1x per week wordt geïnjecteerd. Bovendien zijn de vergelijkende studies met insuline non-inferioriteitsstudies.
- De gebruiksveiligheid moet nog verder worden onderzocht, aangezien dit een molecule is met een innovatief werkingsmechanisme (gecombineerde GIP/GLP-1-werking). In de vergelijking met semaglutide⁴ werden meer ernstige ongewenste effecten waargenomen bij patiënten die tirzepatide innamen, waaronder cardiovasculaire events (MI en CVA), cholecystitis en nefrolithiasis. Er werd geen toename van het risico op majeure cardiovasculaire events gezien in de vergelijkende studies met insuline, waaronder de SURPASS-4-studie bij patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis. Sommige publicaties melden een gemengd effect van GIP op atherogenese⁸. De lopende SURPASS-CVOT-studie zal meer inzicht geven in de cardiovasculaire veiligheid.
- Tirzepatide injectie gaf meer gewichtsverlies dan semaglutide injectie waarvan het voordeel reeds

werd aangetoond en dat door het EMA goedgekeurd werd bij obesitas, ook buiten het kader van type 2-diabetes (zie Folia april 2023). Tirzepatide wordt momenteel ook onderzocht bij obesitas (SURMOUNT-programma). We zullen in een van onze volgende Folia-nummers op dit onderzoek terugkomen.

Bronnen

- 1 Jwatch 23895 : Tirzepatide, a Potential New Agent for Type 2 Diabetes.
- 2 Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, 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 Jul 10;398(10295):143-155. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6.
- 3 Dahl D, Onishi Y, Norwood P, 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 Feb 8;327(6):534-545. doi: 10.1001/jama.2022.0078.
- 4 Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al ; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021 Aug 5;385(6):503-515. doi: 10.1056/NEJMoa2107519.
- 5 Ludvik B, Giorgino F, Jódar E, 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 Aug 14;398(10300):583-598. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01443-4.
- 6 Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al ; SURPASS-4 Investigators. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Nov 13;398(10313):1811-1824. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02188-7.
- 7 le Roux CW, Zhang S, Aronne LJ, et al. Tirzepatide for the treatment of obesity: Rationale and design of the SURMOUNT clinical development program. *Obesity (Silver Spring)*. 2023 Jan;31(1):96-110. doi: 10.1002/oby.23612.
- 8 Gandhi GY. In type 2 diabetes, tirzepatide reduced HbA1c vs. semaglutide. *Ann Intern Med*. 2021 Nov;174(11):JC127. doi: 10.7326/ACPJ202111160-127.

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.