

Folia Pharmacotherapeutica november 2024

Tirzepatide: wat weten we al, wat weten we nog niet?

tirzepatide (Mounjaro®▼)

Tirzepatide (Mounjaro®▼, hoofdstuk 5.1.9, subcutaan) is het eerste geneesmiddel dat een "dubbele agonist" is van zowel GLP-1 als het glucose-afhankelijke insulintropische polypeptide GIP (*glucose-dependent insulintropic polypeptide*).

Het wordt op de markt gebracht met als indicaties (1) type 2-diabetes en (2) gewichtsbeheersing bij personen met obesitas, of met overgewicht (BMI ≥ 27) en ten minste één gewichtsgelateerde comorbiditeit (synthese van de SKP).

Standpunt van het BCFI

Tirzepatide is werkzaam voor de glykemiecontrole bij type 2-diabetes en voor gewichtsbeheersing bij zowel diabetespatiënten als mensen zonder diabetes. Tirzepatide lijkt minstens even werkzaam als de GLP-1-analogen. Het effect op de langetermijncomplicaties van diabetes, obesitas en overgewicht is nog niet bekend en het veiligheidsprofiel is niet zonder risico.

Gezien de zeer ruime indicaties kan tirzepatide mogelijk gebruikt worden bij een zeer groot aantal mensen. Een zorgvuldige beoordeling van de risico-batenverhouding is belangrijk. Er worden nog een aantal publicaties afgewacht en de ongewenste effecten worden van nabij opgevolgd.

Tirzepatide wordt voor geen enkele indicatie terugbetaald (situatie op 1 november 2024).

- Tirzepatide is het eerste geneesmiddel dat een "dubbele agonist" is van zowel GLP-1 als het glucose-afhankelijke insulintropische polypeptide GIP (*glucose-dependent insulintropic polypeptide*).
- Het verhoogt de door voedsel gestimuleerde insulinesecretie en de insulinegevoeligheid. Het vermindert de glucagonsecretie, de eetlust en de voedselinname en vertraagt de maaglediging.
- De indicaties bij volwassenen zijn:
 - type 2-diabetes die onvoldoende onder controle is ondanks aanpassingen van de leefstijl
 - als monotherapie wanneer metformine gecontra-indiceerd is of niet getolereerd wordt
 - als aanvulling op andere behandelingen van diabetes;
 - gewichtsbeheersing, als aanvulling op aanpassingen van de leefstijl bij
 - obesitas (BMI ≥ 30 kg/m²)
 - overgewicht (BMI tussen 27 en 30 kg/m²) en ten minste één gewichtsgelateerde comorbiditeit.¹
- Tirzepatide wordt toegediend als subcutane injecties (in buik, bovenbeen of bovenarm). De startdosis is 2,5 mg per week, te verhogen in stappen van 2,5 mg om de 4 weken tot een onderhoudsdosis van 5 tot 15 mg per week.
- Momenteel zijn enkel 2,5 en 5 mg als sterktes op de markt (situatie op 19 november 2024). De sterktes 10 mg, 12,5 mg en 15 mg werden goedgekeurd, maar zijn in België nog niet te verkrijgen.

Werkzaamheid

Controle van type 2-diabetes

- De werkzaamheid van tirzepatide op de controle van type 2-diabetes hebben we uitgebreid besproken in de Folia van september 2023 (SURPASS-programma). De conclusie van het BCFI in dat artikel was dat de resultaten veelbelovend waren: tirzepatide was werkzamer dan placebo en dan insuline voor de glykemiecontrole (een extra verlaging van het HbA1c met respectievelijk meer dan 1,5% en 1%). Gegevens over de micro- en macrovasculaire complicaties van diabetes ontbraken echter.

Sinds ons Folia- artikel over tirzepatide bij diabetes verschenen twee nieuwe studies:

- De SURPASS 6-studie toonde een betere werkzaamheid van tirzepatide ten opzichte van insuline als *add-on*-behandeling voor de glykemiecontrole en het gewicht.
 - Populatie: 1428 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle was met basale insuline glargine.

- Open-label interventie: als aanvulling op basale insuline glargine: ofwel tirzepatide 5, 10 of 15 mg 1x/week ofwel prandiale insuline lispro 3x/dag gedurende 52 weken.
- Resultaat op het primaire eindpunt: patiënten die tirzepatide gebruikten, behaalden gemiddeld een extra verlaging van 1% van het HbA1c, vergeleken met patiënten die insuline lispro gebruikten (gepoolde resultaten voor de 3 doseringen van tirzepatide). Deze resultaten voldeden aan de criteria van non-inferioriteit en statistische superioriteit.
- In deze studie was tirzepatide in elke dosering werkzamer voor gewichtsverlies dan insuline (gepooled verschil van 12 kg na 52 weken).²
- Een netwerkmeta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde studies (Yao 2023) concludeert dat van de GLP-1-analogen die op de markt zijn, tirzepatide het meest werkzaam is versus placebo voor de controle van het HbA1c en van de glykemie bij patiënten met type 2-diabetes.
 - Ongeveer 2/3 van de geïncludeerde studies was versus placebo, het resterende 1/3 bestond uit direct vergelijkende studies.
 - Ten opzichte van placebo verlaagde tirzepatide het HbA1c met 2,1%. Met semaglutide bedroeg het verschil 1,4% ten opzichte van placebo. Die verschillen waren statistisch significant en klinisch relevant.
 - De bestudeerde doseringen waren voornamelijk de doseringen die worden aanbevolen in de SKP's.
 - De duur van de studies varieerde van 10 weken tot 2 jaar.³

Gewichtsbeheersing bij personen met of zonder type 2-diabetes

- Tirzepatide werd beoordeeld voor gewichtsverlies bij patiënten met diabetes en bij patiënten met overgewicht (BMI ≥ 27 kg/m²) en minstens één gewichtsgelateerde comorbiditeit, of met obesitas maar zonder diabetes (SURMOUNT-programma).
- In dit programma waren de primaire eindpunten dezelfde voor alle studies: gewichtsverlies en het percentage patiënten dat minstens 5% lichaamsgewicht verloor.
- **Vergeleken met placebo:** tirzepatide resulteerde in 13 tot 21% gewichtsverlies, afhankelijk van de beoordeelde doseringen en van de aanwezigheid of niet van diabetes. Het gewichtsverlies was lager bij patiënten met type 2-diabetes.
 - SURMOUNT-1 evalueerde tirzepatide in doses van 5, 10 of 15 mg 1x/per week versus placebo gedurende 18 maanden bij 2539 patiënten met obesitas zonder diabetes, of met overgewicht en minstens één gewichtsgelateerde comorbiditeit.
 - Het gemiddelde gewichtsverlies bedroeg -15% tot -21%, afhankelijk van de dosis tirzepatide, tegenover -3% voor placebo.
 - Bij de lage dosis (5 mg 1x/week) verloor 85% van de patiënten minstens 5% lichaamsgewicht. Dat gewichtsverlies werd ook gezien bij 89% en 91% van de patiënten die respectievelijk 10 mg 1x/week en 15 mg 1x/week kregen, tegenover 34% in de placebogroep.^{4,5}
 - Het percentage patiënten met minstens 10% gewichtsverlies (secundair eindpunt) bedroeg met tirzepatide 5, 10 en 15 mg respectievelijk 68,5%, 78% et 83,5%, tegenover 19% met placebo.⁵
 - SURMOUNT-2 evalueerde enkel tirzepatide 10 mg 1x/week en 15 mg 1x/week bij 1514 patiënten met type 2-diabetes en obesitas (of BMI ≥ 27 kg/m² en HbA1c tussen 7 en 10%) gedurende 72 weken.
 - Gemiddeld bedroeg het gewichtsverlies 13% met 10 mg 1x/week en 15% met 15 mg 1x/week.
 - Tussen 79% en 83% van de deelnemers behaalde de doelstelling van minstens 5% gewichtsverlies met respectievelijk tirzepatide 10 mg 1x/week en 15 mg 1x/week (tegenover 35% met placebo).
 - Het percentage patiënten met minstens 10% gewichtsverlies (secundair eindpunt) bedroeg met tirzepatide 10 en 15 mg respectievelijk 60,5% et 65%, tegenover 10% met placebo.⁶
 - SURMOUNT-3 evalueerde tirzepatide bij 600 patiënten zonder diabetes en met obesitas (of BMI ≥ 27 kg/m² en comorbiditeiten), voorafgegaan door een inloophase van 12 weken (intensief programma voor aanpassing van de leefstijl: voeding en beweging).
 - Daarna kregen de patiënten 72 weken lang ofwel tirzepatide, in de maximaal getolereerde dosis of in een dosis van 10 mg 1x/week of 15 mg 1x/week, ofwel een placebo.
 - De patiënten die tirzepatide kregen, verloren 21% lichaamsgewicht (gepooled gegevens voor alle tirzepatidegroepen), terwijl bij de patiënten in de placebogroep een gewichtstoename van

3% werd vastgesteld.

- Ongeveer 94% van de patiënten die tirzepatide kregen, verloren minstens 5% lichaamsgewicht (tegenover 11% van de patiënten met placebo).
- Het percentage patiënten met minstens 10% gewichtsverlies (secundair eindpunt) bedroeg met tirzepatide 77%, tegenover 9% met placebo.⁷
- **Hoe duurzaam is het effect op het gewicht?** Het effect van tirzepatide blijft in de studies behouden gedurende de hele gebruiksperiode, met een fase van snel gewichtsverlies, gevolgd door een fase van stabilisatie. Bij het stoppen van de behandeling neemt het gewicht opnieuw toe, zoals bij alle medicamenteuze behandelingen voor gewichtsverlies.
 - SURMOUNT-4 bij 670 patiënten zonder diabetes
 - Na een eerste fase van 36 weken met tirzepatide 1x/week in de maximaal getolereerde dosis (10 of 15 mg), werden de patiënten gerandomiseerd om ofwel de behandeling voort te zetten, ofwel een placebo te krijgen.
 - Na 52 weken bleven de patiënten die tirzepatide gebruikten, gewicht verliezen (een bijkomende -5,5%), terwijl de patiënten in de placebogroep opnieuw zwaarder werden (+5% ten opzichte van week 36).
 - In de tirzepatidegroep stabiliseerde het gewicht nadien, terwijl in de placebogroep het gewicht verder toenam.
 - Het totale gewichtsverlies (36 + 52 weken) met tirzepatide (10 of 15 mg) was -25 %, tegenover -10% met placebo.⁸
 - SURMOUNT-1-extensie
 - Van de patiënten die werden geïnccludeerd in SURMOUNT-1, werden de 1032 personen met prediabetes vanaf het begin gerandomiseerd om tirzepatide 5, 10 of 15 mg 1x/week of een placebo te krijgen gedurende 176 weken, gevolgd door 17 weken zonder behandeling.
 - De resultaten voor de primaire eindpunten werden eerder in dit artikel al besproken. De hier vermelde eindpunten zijn secundaire eindpunten.
 - Na 176 weken varieerde het gewichtsverlies tussen -12,3% en -20% (afhankelijk van de dosis tirzepatide), tegenover -1,3% voor placebo.
 - Wanneer de behandeling werd gestopt, nam het gewicht opnieuw toe, zodat het totale gewichtsverlies -12,3% tot -18% bedroeg na 193 weken.
 - De personen die tirzepatide gebruikten, hadden een kleiner risico om type 2-diabetes te ontwikkelen dan de personen in de placebogroep (1,3% tegenover 13,3%).
 - Na de 17 weken zonder behandeling steeg het risico om diabetes te ontwikkelen opnieuw in de groep die eerder tirzepatide nam (2,4%, tegenover 13,7% voor placebo).⁹
- **Vergeleken met semaglutide.** Voornamelijk observationele gegevens tonen dat tirzepatide een betere werkzaamheid heeft op het gewicht dan semaglutide.
 - Een RCT versus semaglutide is lopende (SURMOUNT 5).
 - Volgens de hierboven besproken netwerkmeta-analyse van gerandomiseerde studies (Yao 2023) bij patiënten met type 2-diabetes die GLP-1-analogen gebruikten, had tirzepatide de beste werkzaamheid op gewichtsverlies (vergeleken met de molecules die momenteel op de markt zijn).³
 - Een retrospectieve cohortstudie (met groter risico van bias dan een RCT) werd uitgevoerd bij 18 386 patiënten met obesitas of overgewicht, van wie de helft type 2-diabetes had en die nieuwe gebruikers waren van tirzepatide of semaglutide.
 - Het gewichtsverlies na 3, 6 en 12 maanden was groter met tirzepatide dan met semaglutide: het verschil bedroeg respectievelijk -2,4%, -4,3% en -7% in het voordeel van tirzepatide.
 - Ten opzichte van semaglutide verloren meer patiënten die tirzepatide namen, minstens 5, 10 en 15% gewicht (HR van respectievelijk 1,76, 2,54 en 3,24).^{10,11}

Preventie van complicaties van type 2-diabetes

- Momenteel zijn er nog onvoldoende gegevens om het effect van tirzepatide op klinische eindpunten zoals cardiovasculaire of renale events correct te beoordelen.
- Er is een studie aan de gang om de werkzaamheid van tirzepatide versus dulaglutide op cardiovasculaire eindpunten te beoordelen (SURPASS-CVOT). Ter herinnering: dulaglutide is een van de GLP-1-analogen waarvan een cardiovasculair voordeel werd aangetoond.¹²
- Vooraf gespecificeerde analyses van studies uitgevoerd bij diabetespatiënten (SURPASS-programma)

tonen een niet-statistisch significante vermindering van cardiovasculaire events versus placebo of een actieve comparator na 12 maanden.¹²

- Een post-hocanalyse van SURPASS 4 toonde een renaal voordeel vergeleken met insuline glargine. Dat voordeel wordt gedefinieerd als een samengesteld eindpunt van: de tijd tot het eerste optreden van een afname van de nierfunctie (eGFR) met minstens 40%, terminale nierinsufficiëntie, renale sterfte of het optreden van macroalbuminurie.¹²
- Een retrospectieve observationele studie bij diabetespatiënten lijkt een betere werkzaamheid te tonen van tirzepatide in vergelijking met GLP-1-analogen op cardiovasculaire en renale eindpunten (waaronder overlijden door eender welke oorzaak, majeure cardiovasculaire events, acute nierinsufficiëntie en majeure renale events). Personen met ernstige chronische nierziekte of recente cardiovasculaire events werden uitgesloten.¹³
- Een systematische review met netwerkmeta-analyse waarin de nieuwe behandelingen voor type 2-diabetes werden vergeleken met een standaardbehandeling, toonde geen gunstig effect van tirzepatide op de totale sterfte (evenmin als van gliptines of insuline). De studie liet wél een voordeel zien van GLP-1-analogen en gliflozines.¹⁴

Preventie van complicaties van overgewicht en obesitas

- Gegevens over het eventuele effect van tirzepatide op cardiovasculaire eindpunten ontbreken. Vergelijkende studies met GLP-1-analogen in het bijzonder zijn noodzakelijk.
- Een placebogecontroleerde studie (SURMOUNT-MMO) is lopende bij patiënten met obesitas (of overgewicht en gewichtsgelateerde comorbiditeit) met als eindpunten majeure cardiovasculaire events en hartfalen.^{4,15}
- Een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie (SUMMIT) bij 731 patiënten met obesitas en hartfalen met bewaarde ejectiefraction is zopas gepubliceerd. De resultaten na 52 weken tonen voor tirzepatide (15 mg 1x/week) een daling van « de cardiovasculaire mortaliteit en van verergering van hartfalen » (samengesteld primair eindpunt) ten opzichte van placebo. Deze resultaten zijn bemoedigend maar moeten worden bevestigd.¹⁶
- Een studie beoordeelde het effect van tirzepatide op slaapapneu (apneu/hypopneu-index) bij patiënten met obesitas (SURMOUNT-OSA). Na 52 weken stelde men een gemiddelde afname met zo'n 20 tot 24 events per uur vast vergeleken met placebo bij patiënten die in het begin van de studie nog ongeveer 50 events per uur hadden (matig tot ernstig slaapapneusyndroom).¹⁷

Veiligheid

- **Ongewenste effecten**
 - Zeer vaak ($\geq 10\%$): gastro-intestinale stoornissen (35-60%), hypoglykemie bij associatie met andere hypoglykemiërende middelen (inclusief ernstige hypoglykemie bij associatie met hypoglykemiërende sulfamiden of insuline).
 - Vaak (1-10%): overgevoeligheidsreacties, verminderde eetlust, duizeligheid, hypotensie, haaruitval, vermoeidheid, reacties op de injectieplaats, verhoogde hartslag, toegenomen pancreasenzymen en verhoogd calcitonine.
 - Er werden gevallen beschreven van pancreatitis, cholelithiasis, acute nierinsufficiëntie, gastroparese, diabetische retinopathie, angio-oedeem en anafylactische reacties.^{1,4,10,18}
 - In de Verenigde Staten wordt in de SKP (goedgekeurd door de FDA) gewaarschuwd voor een risico op schildklierkanker en is tirzepatide (net als de GLP-1-analogen) gecontra-indiceerd in geval van een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van schildklierkanker.¹⁹ Die waarschuwing staat niet in de Europese SKP (goedgekeurd door het EMA).¹
- **Zwangerschap en borstvoeding**
 - Wegens een gebrek aan gegevens wordt het gebruik bij zwangere vrouwen afgeraden. Tirzepatide moet minstens een maand voor een geplande zwangerschap worden stopgezet.
 - Dierstudies toonden een vertraagde groei van de foetus en structurele afwijkingen.
- **Interacties**
 - Tirzepatide vertraagt de maaglediging en kan zo de mate en snelheid van resorptie van andere orale geneesmiddelen verminderen, vooral in het begin van de behandeling of bij een dosisverhoging.

- Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige orale toediening van geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge.
- Tirzepatide kan het effect vertragen van orale geneesmiddelen waarvan een snel effect wordt verwacht (bv. pijnstillers).
- In de SKP van de Verenigde Staten (goedgekeurd door de FDA) wordt aangeraden voorzichtig te zijn bij gebruik van orale anticonceptiva en een extra barrièremethode te gebruiken in het begin van de behandeling of bij een dosisverhoging.^{4,15,18,19} In de Europese SKP (goedgekeurd door het EMA) wordt die aanbeveling niet vermeld.¹
- Het risico op hypoglykemie is groter wanneer ook hypoglykemiërende sulfamiden of insuline worden gebruikt.
- **Bijzondere voorzorgen**
 - Patiënten moeten worden geïnformeerd over het risico en de symptomen van
 - pancreatitis,
 - hypoglykemie,
 - dehydratie, in geval van braken of diarree door tirzepatide.
 - Voorzichtigheid is geboden in geval van ernstige gastro-intestinale ziekte, diabetische retinopathie (gebrek aan gegevens), diepe sedatie of algemene anesthesie (risico op inhalatie van de maaginhoud).¹

Commentaar van het BCFI

- Tirzepatide is werkzaam voor de glykemiecontrole bij type 2-diabetes en voor gewichtsbeheersing bij diabetespatiënten met overgewicht of obesitas. De op dit moment beschikbare gegevens suggereren dat de werkzaamheid van tirzepatide superieur is voor deze parameters, vergeleken met zowel placebo als insuline. De klinische relevantie van de superioriteit van tirzepatide ten opzichte van semaglutide is niet duidelijk en er zijn nog onvoldoende vergelijkende gegevens met de andere GLP-1-analogen.
- Tirzepatide is ook werkzaam voor gewichtsverlies bij personen zonder diabetes maar met obesitas of met overgewicht en gewichtsgerelateerde comorbiditeit. Na stoppen van de behandeling verdwijnt dit effect snel en neemt het gewicht opnieuw toe.
- Het effect op het gewicht is meer uitgesproken bij personen zonder diabetes.
- De momenteel beschikbare gegevens laten niet toe te besluiten dat tirzepatide werkzamer is dan de GLP-1-analogen. Een gerandomiseerde studie is lopende.
- Ook kunnen we op dit moment uit de beschikbare gegevens niet concluderen dat tirzepatide complicaties van type 2-diabetes, overgewicht of obesitas kan voorkómen. Studies zijn lopende, meer bepaald in vergelijking met GLP-1-analogen.
- Het veiligheidsprofiel lijkt vergelijkbaar met dat van de GLP-1-analogen, met vooral gastro-intestinale stoornissen als ongewenste effecten. Er worden echter ook bepaalde ernstige ongewenste effecten vermeld en een risico op interacties met andere geneesmiddelen. Het veiligheidsprofiel op langere termijn is niet bekend.
- Vanwege zijn indicaties, in het bijzonder overgewicht en obesitas, is tirzepatide gericht op een groot deel van de bevolking. Het zal erg belangrijk zijn om het veiligheidsprofiel op te volgen, de risicobatenverhouding individueel goed te beoordelen en de patiënten correct te informeren over de voorzorgsmaatregelen en ongewenste effecten.
- Een behandeling is duur: meer dan € 200 per maand voor een dosering van 2,5 mg of 5 mg 1x per week (enkel de 2,5 mg- en 5 mg-sterktes zijn op dit ogenblik gecommmercialiseerd, situatie op 1 november 2024). Tirzepatide wordt voor geen enkele indicatie terugbetaald (situatie op 1 november 2024).

Bronnen

¹ Mounjaro®- Samenvatting van de Kenmerken van het Product

² JAMA. doi:10.1001/jama.2023.20294

³ BMJ2024;384:e076410

- 4 Med Lett Drugs Ther. 2022 Jul 11;64(1654):105-7
- 5 N Engl J Med 2022;387:205-216. DOI: 10.1056/NEJMoa2206038
- 6 Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Garvey, W Timothy Abalos, Franklin H. et al. The Lancet, Volume 402, Issue 10402, 613 – 626
- 7 <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04657016?tab=history&a=28#study-results-card>
- 8 JAMA. doi:10.1001/jama.2023.24945 <https://www.jwatch.org/na46695/2018/05/22/needed-inhaled-steroids-plus-long-acting-bronchodilators>
- 9 DOI: 10.1056/NEJMoa2410819
- 10 Med Lett Drugs Ther. 2023 Dec 25;65(1692):205-7 doi:10.58347/tml.2023.1692c
- 11 JAMA Internal Medicine (2024) 184: 1056-1064
- 12 Aust Prescr 2023;46:96–7 <https://doi.org/10.18773/austprescr.2023.028>
- 13 Comparing Cardiovascular and Kidney Outcomes with Tirzepatide vs. GLP-1 Agonists. NEJM J Watch. August 15, 2024. édito sur Chuang MH et al. Clinical outcomes of tirzepatide or GLP-1 receptor agonists in individuals with type 2 diabetes. JAMA Netw Open 2024
- 14 Ann Intern Med. doi:10.7326/M23-1490
- 15 Tirzépátide et obésité : mi-2024, pas de progrès démontré par rapport au sémaglutide. Rev Prescrire 2024 ; 44 (489) : 488
- 16 N Engl J Med. 2024 Nov 16. doi: 10.1056/NEJMoa2410027.
- 17 DOI: 10.1056/NEJMoa2404881
- 18 Tirzépátide (Mounjaro®) et diabète de type 2. Pas mieux que les agonistes du GLP-1. Rev Prescrire 2024 ; 44 (489) : 485-489
- 19 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217806s000lbl.pdf

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.