

Focus

Le tirzépate, un nouvel agent injectable dans le diabète de type 2

Le tirzépate, non encore commercialisé en Belgique (situation au 1/8/2023), appartient à une nouvelle classe thérapeutique (double analogue GIP/GLP-1) pour le traitement du diabète de type 2. Il a montré une efficacité supérieure (et cliniquement pertinente) sur le contrôle glycémique, tant en comparaison au placebo qu'à l'insuline (réduction en HbA1c de $\geq 1,5\%$ et de 1% supplémentaires, respectivement). C'est également le cas pour le poids (perte supplémentaire de 2 à 5 kilos en comparaison au sémaglutide, de 7 à 10 kg en comparaison au placebo et de 9 à 15 kg en comparaison à l'insuline). Sur le plan de la sécurité, le tirzépate semble donner lieu principalement à une mauvaise tolérance gastrointestinale (comme pour les analogues du GLP-1), ainsi qu'à des réactions locales.

Ces données sont prometteuses, mais il reste des incertitudes. Il manque encore des données concernant le bénéfice éventuel du tirzépate sur les complications micro- et macrovasculaires du diabète, dans des contextes cliniques correspondant à la réalité du terrain. Le profil de sécurité à long terme du tirzépate est encore inconnu. L'effet du tirzépate sur le poids fait l'objet d'une évaluation en dehors du diabète de type 2, chez des patients obèses ou en surpoids avec comorbidités. Nous reviendrons prochainement sur ces données.

Le tirzépate est un nouveau médicament injectable, autorisé par l'Agence Européenne du Médicament, dans le cadre du traitement du diabète de type 2. Il fait partie d'une nouvelle classe thérapeutique, agissant à la fois sur les récepteurs du GLP-1 et ceux du GIP (*Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*). La double action exercée par cette nouvelle classe thérapeutique permet d'espérer un meilleur contrôle glycémique tout en minimisant le risque d'hypoglycémies¹.

Le GLP-1 et le GIP sont des incrélines qui jouent un rôle dans l'équilibre glycémique via divers mécanismes. Le GLP-1 stimule la sécrétion de l'insuline et bloque la sécrétion du glucagon lors de l'hyperglycémie. Le GIP stimule également la sécrétion de l'insuline lors de l'hyperglycémie, mais il stimule également la sécrétion du glucagon lors de l'hypoglycémie.

Le tirzépate a été évalué dans diverses études cliniques publiées récemment (programme SURPASS), uniquement en comparaison au placebo ou au sémaglutide injectable et à l'insuline. L'objectif de cet article est de donner un aperçu de ces résultats.

Comparaison au placebo

- Le tirzépate (5 mg, 10 mg et 15 mg/semaine) a été comparé au placebo chez 478 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés avec une adaptation du mode de vie seul (étude SURPASS-1)².
- Le tirzépate (10 mg et 15 mg/semaine) a également été comparé au placebo chez 475 patients recevant déjà de l'insuline glargine, avec ou sans metformine (étude SURPASS-5)³.
- Les 2 études ont été menées en double aveugle et ont duré 40 semaines. Le critère d'évaluation primaire est la différence en HbA1c entre l'inclusion et la fin des 40 semaines de suivi.
- En comparaison aux patients inclus dans l'étude SURPASS-1, les patients inclus dans l'étude SURPASS-5 sont plus âgés (61 ans au lieu de 54 ans en moyenne), ont un diabète évoluant depuis plus longtemps (13 au lieu de 5 ans), un contrôle glycémique moins bon au moment de l'inclusion (HbA1c à 8,3% au lieu de 7,9%) et un IMC plus élevé (33,4 au lieu de 31).

En monothérapie, la diminution en HbA1c est de l'ordre de 2% supplémentaires avec le tirzépate par rapport au placebo

Dans l'étude SURPASS-1², la différence en HbA1c par rapport au placebo est de l'ordre de 2%, tant avec les doses de 5 mg, 10 mg que 15 mg par semaine. Les patients qui ont reçu le placebo n'ont pas vu leur HbA1c diminuer sur la durée de l'étude. Pour être inclus dans l'étude, les patients ne devaient jamais avoir reçu de traitement injectable. Par contre, au moment de leur inclusion, les patients avaient un diabète de type 2 évoluant en moyenne depuis 5 ans et environ la moitié avaient déjà pris précédemment un traitement antidiabétique oral, mais l'avaient stoppé depuis au moins 3 mois.

En traitement add-on de l'insuline glargine (+/- metformine) devenue insuffisante, la diminution en HbA1c est de l'ordre de 1,5% supplémentaires avec le tirzépate par rapport au placebo

Dans l'étude SURPASS-5³, les patients sont déjà sous insuline glargine et environ 80% d'entre eux reçoivent de la metformine. La différence en HbA1c par rapport au placebo est également en faveur du tirzépate et de l'ordre de 1,5% supplémentaires, tant avec les doses de 10 mg que 15 mg par semaine. Le protocole de l'étude prévoyait une adaptation de la dose d'insuline glargine en fonction de la glycémie à jeun moyenne mesurée lors des contrôles périodiques (*treat-to-target algorithm*). Entre l'inclusion et la 40^{ème} semaine, la dose d'insuline glargine administrée a été réduite de - 34% à - 52% dans le groupe tirzépate en comparaison au groupe placebo. La plus grande réduction concerne la dose de tirzépate la plus élevée (15 mg/semaine) chez les patients avec un moins bon contrôle glycémique à l'inclusion (HbA1c >8%).

Comparaison au sémaglutide injectable

En traitement add-on de la metformine devenue insuffisante, la diminution en HbA1c est de l'ordre de 0,1 à 0,4 % supplémentaires avec le tirzépate par rapport au sémaglutide

Dans l'étude SURPASS-2⁴, le tirzépate (5 mg, 10 mg et 15 mg/semaine) a été comparé au sémaglutide injectable (1 mg/semaine) chez 1 878 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés avec de la metformine à la dose de 1 500 mg/j au moins. La durée de l'étude est de 40 semaines et les patients inclus ont en moyenne 56 ans, un diabète évoluant depuis plus de 8 ans, un IMC de 34,2 et une HbA1c de 8,3% au moment de l'inclusion. L'étude a été menée en *open-label* sans explication à ce propos dans la publication. Après 40 semaines, la diminution de l'HbA1c est plus importante chez les patients qui ont reçu le tirzépate, comparativement au sémaglutide (différence de l'ordre de 0,1 à 0,4%, selon la dose de tirzépate administrée).

La différence en HbA1c en comparaison au sémaglutide injectable 1mg/semaine est de :

- -0,15% (IC à 95% -0,28 à -0,03 ; P=0,02) avec le tirzépate 5 mg/semaine
- -0,39% (IC à 95% -0,51 à -0,26 ; P<0,001) avec le tirzépate 10 mg/semaine
- -0,45% (IC à 95% -0,57 à -0,32 ; P<0,001) avec le tirzépate 15 mg/semaine

Comparaison à l'insuline

- Dans l'étude SURPASS-3⁵, le tirzépate (10 mg et 15 mg/semaine) a été comparé à l'insuline dégludec chez 1 444 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous un traitement avec de la metformine (avec ou sans gliflozines) depuis au moins 3 mois.
- Dans l'étude SURPASS-4⁶, le tirzépate (10 mg et 15 mg/semaine) a été comparé à l'insuline glargine chez 2 002 patients diabétiques de type 2 à risque cardiovasculaire élevé, insuffisamment contrôlés sous un traitement oral (constitué de metformine et/ou sulfamidé hypoglycémiant et/ou gliflozine) administré depuis au moins 3 mois.
- Les 2 études ont un design de non-infériorité, sont menées en *open-label* et ont duré 52 semaines. Le critère d'évaluation primaire est la différence en HbA1c entre l'inclusion et la fin des 52 semaines de suivi.

En traitement add-on de la metformine (+/- gliflozine) devenue insuffisante, la diminution en HbA1c est de l'ordre de 0,9 à 1 % supplémentaires avec le tirzépate par rapport à l'insuline dégludec

Dans l'étude SURPASS-3⁵, la différence en HbA1c par rapport à l'insuline dégludec est de l'ordre de 0,9 à 1% en faveur du tirzépate, selon que la dose hebdomadaire administrée était de 10 ou de 15 mg.

Chez des patients à risque cardiovasculaire élevé, en traitement add-on d'un traitement oral, la diminution en HbA1c est de l'ordre de 1 % supplémentaires avec le tirzépate par rapport à l'insuline glargine

Dans l'étude SURPASS-4⁶, la différence en HbA1c par rapport à l'insuline glargine est également en faveur du tirzépate et de l'ordre de 1 à 1,1% selon que la dose administrée était de 10 ou de 15 mg hebdomadaire.

Impact sur le poids

Les analogues du GLP-1, à des doses supérieures à celles utilisées dans le diabète de type 2, ont démontré un impact bénéfique sur le poids chez des patients obèses qu'ils soient diabétiques ou non. Dans ce contexte, il est intéressant de se pencher sur les résultats, dans le programme SURPASS, de l'effet du tirzépate sur le poids (critère secondaire dans ces études). À noter que les patients diabétiques inclus dans ce programme SURPASS ont un IMC moyen >30. On constate, de manière systématique, un bénéfice substantiel du tirzépate sur le poids, avec des différences estimées qui sont de l'ordre de 2 à 5 kilos supplémentaires par rapport au sémaglutide (à la dose de 1 mg/semaine, inférieure à celle prévue pour le

traitement de l'obésité), de 7 à 10 kilos supplémentaires par rapport au placebo et de 9 à 15 kilos supplémentaires par rapport à l'insuline glargine ou dégludec. Un programme parallèle d'études évaluant le tirzépate chez des patients obèses ou en surpoids avec comorbidités et non forcément diabétiques est actuellement en cours (programme SURMOUNT⁷).

Sécurité

- **En comparaison au placebo** ^{2,3}, les effets indésirables les plus fréquents sont d'ordre gastro-intestinal. Le nombre d'effets indésirables graves observés ne variait pas d'un groupe à l'autre, mais certains risques déjà identifiés avec les analogues du GLP-1 (pancréatite et rétinopathie, principalement) ont été systématiquement exclus du programme.* Par contre, on a constaté plus d'arrêts de traitement en raison d'effets indésirables (le plus souvent d'ordre gastro-intestinal également) dans les groupes tirzépate, d'autant plus que la dose administrée est élevée. On constate plus de réactions au site d'injection sous tirzépate (de 2 à 7% des patients, selon les doses et le protocole). Les hypoglycémies sévères (c.-à-d. nécessitant l'intervention d'un tiers pour administrer le traitement) ont été absentes (SURPASS-1) ou rares (SURPASS-5). Par contre, on constate plus d'hypoglycémies (<70mg/dl) sous tirzépate que sous placebo chez les patients qui ne prennent pas d'autres médicaments (SURPASS-1), mais elles sont globalement peu fréquentes (de l'ordre de 6 à 7%).

- Arrêts de traitement en raison d'effets indésirables d'ordre gastro-intestinal
 - SURPASS-1 : 2%, 5% et 7% sous tirzépate 5, 10 et 15 mg respectivement contre 1% sous placebo (pas d'analyse statistique)
 - SURPASS-5 : 3%, 6% et 7% sous tirzépate 5, 10 et 15 mg respectivement contre 0% sous placebo (pas d'analyse statistique)
- Effets indésirables graves
 - SURPASS-1 : 4%, 2% et 1% sous tirzépate 5, 10 et 15 mg respectivement contre 3% sous placebo
 - SURPASS-5 : 8%, 11% et 7% sous tirzépate 5, 10 et 15 mg respectivement contre 8% sous placebo
- Hypoglycémies (<70 mg/dl)
 - SURPASS-1 : 6%, 7% et 7% sous tirzépate 5mg, 10mg et 15 mg respectivement versus 1% sous placebo
 - SURPASS-5 : 60,3%, 63% et 60% sous tirzépate 5mg, 10mg et 15 mg respectivement versus 60,8% sous placebo (tous les patients recevaient de l'insuline glargine)
- Hypoglycémies sévères
 - SURPASS-1 : aucune, dans aucun groupe
 - SURPASS-5 : 0%, 1,6% et 0,8% sous tirzépate 5mg, 10mg et 15 mg respectivement versus 0% sous placebo (tous les patients recevaient de l'insuline glargine)
- Réactions au site d'injection
 - SURPASS-1 : 3%, 3% et 2% sous tirzépate 5, 10 et 15 mg respectivement versus 0% sous placebo
 - SURPASS-5 : 3,4%, 2,5% et 6,7% sous tirzépate 5, 10 et 15 mg respectivement versus 0,8% sous placebo

- **En comparaison au sémaglutide** ⁴, on constate plus d'effets indésirables graves sous tirzépate. Ces effets indésirables graves se répartissaient dans plusieurs catégories (cardiovasculaire, pulmonaire, digestive et rénale), si bien qu'il est difficile de dégager une tendance. On constate également plus d'arrêts de traitement en raison d'effets indésirables, mais la nature des effets indésirables responsables de ces arrêts de traitement n'est pas claire. Les effets indésirables d'ordre gastro-intestinal surviennent de façon similaire entre les groupes. Le tirzépate semble néanmoins donner plus de réactions au site d'injection que le sémaglutide (de 10 à 20 fois plus, selon la dose de tirzépate). Les hypoglycémies sévères sont rares dans les 2 groupes.

- Réactions au site d'injection : 2%, 3% et 4,5% sous tirzépate 5, 10 et 15 mg respectivement versus 0,2% sous sémaglutide 1 mg (pas d'analyse statistique)
- Hypoglycémies sévères : 0,2%, 0% et 0,2% sous tirzépate 5, 10 et 15 mg respectivement versus 0% sous sémaglutide 1 mg (pas d'analyse statistique)
- Hypoglycémies < 54mg/dl : 0,6%, 0,2% et 1,7% sous tirzépate 5, 10 et 15 mg respectivement versus 0,4% sous sémaglutide 1 mg (pas d'analyse statistique)

- **En comparaison à l'insuline** ^{5,6}, on ne constate pas de différence en termes d'effets indésirables graves ni de réactions au site d'injection. Il y a eu plus d'arrêts de traitement en raison d'effets indésirables, principalement d'ordre gastro-intestinal, sous tirzépate (entre 2 et 10 fois plus selon la dose et le protocole). Il y a eu plus d'hypoglycémies sous insuline.

- Arrêts de traitement pour effets indésirables (tous confondus) :
 - SURPASS-3 : 7%, 10% et 11% sous tirzépate 5, 10 et 15 mg respectivement contre 1% sous insuline dégludec (pas d'analyse statistique). Ces effets indésirables sont principalement d'ordre gastro-intestinal.
 - SURPASS-4 : 11%, 9% et 11% sous tirzépate 5, 10 et 15 mg respectivement contre 5% sous insuline glargine (pas d'analyse statistique). Ces effets indésirables sont principalement d'ordre gastro-intestinal.

- Concernant le **risque d'événements cardiovasculaires majeurs (MACE)**, on n'a pas constaté de différence entre les groupes sous tirzépate et sous insuline glargine, dans l'étude ayant spécifiquement inclus des patients à haut risque cardiovasculaire (SURPASS-4⁶). Les MACE sont également rapportés dans l'étude comparant le tirzépate à l'insuline dégludec (SURPASS-3⁵), et dans l'étude comparant l'association tirzépate/insuline glargine au placebo/insuline glargine (SURPASS-5³). On ne constate pas non plus de différence entre les groupes dans ces deux études.

Occurrences de MACE (composé des décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde, AVC et angor instable)

- SURPASS-3 : 1%, 1% et <1% sous tirzépate 5, 10 et 15 mg respectivement contre < 1% sous insuline dégludec.
- SURPASS-4 : 6%, 5% et 3% sous tirzépate 5, 10 et 15 mg respectivement contre 6% sous insuline glargine (RH tirzépate poolé versus insuline glargine = 0,74 (0,51-1,08)).
- SURPASS-5 : 0%, 0,8% et 0,8% sous tirzépate 5, 10 et 15 mg respectivement contre 0,8% sous placebo (l'ensemble des patients reçoivent de l'insuline glargine).

- **En conclusion**, on constate surtout une mauvaise tolérance (principalement gastro-intestinale) au traitement avec le tirzépate, comme c'est également déjà le cas avec les analogues du GLP-1. Ces effets indésirables d'ordre gastro-intestinal ont tendance à s'atténuer avec le temps, mais sont responsables de nombreux arrêts de traitement. Dans la comparaison au sémaglutide, le tirzépate donne lieu à plus d'arrêts de traitement également, même si les effets indésirables d'ordre gastro-intestinal ne sont pas différents entre les groupes. Mis à part en comparaison à l'insuline, les réactions au site d'injection sont plus fréquentes sous tirzépate.
- * L'évaluation de certains risques attribués aux analogues du GLP-1 (pancréatites, rétinopathies diabétiques) a été mise de côté puisque les patients les plus à risque pour ces pathologies ont été écartés de ces études.

Commentaires du CBIP

- Le tirzépate montre, dans ce programme d'études SURPASS, un bénéfice supplémentaire sur le contrôle glycémique en comparaison à d'autres traitements injectables, tout en apportant un bénéfice sur le poids (particulièrement en comparaison aux insulines connues pour leur effet négatif sur le poids) et sans augmenter le risque d'hypoglycémies sévères.
- Les différences en termes de HbA1c sont marquées, en particulier dans l'étude où le tirzépate est comparé au placebo chez des patients sans autre traitement médicamenteux (étude SURPASS-1 ; différence en HbA1c de l'ordre de 2%). Le protocole de cette étude SURPASS-1², décrit une sélection de patients qui n'ont pas pris de médicaments depuis au moins 3 mois. On constate néanmoins que leur diabète de type 2 évolue en moyenne depuis 5 ans et que plus de la moitié d'entre eux prenaient auparavant un traitement médicamenteux. Les raisons pour ces arrêts de traitement avant l'inclusion ne sont pas décrites. Ceci ne correspond pas à la pratique courante.
- Les paramètres mesurés dans ces études sont des marqueurs intermédiaires de la maladie diabétique : le contrôle glycémique (mesure de l'HbA1c) en tant que critère d'évaluation primaire et d'autres paramètres, en particulier l'évolution du poids, en tant que critères secondaires. Il faudra attendre 2024 pour évaluer les effets du tirzépate sur les événements cardiovasculaires, plus pertinents sur le plan clinique (étude de sécurité cardiovasculaire SURPASS-CVOT).
- Les motivations qui justifient le design *open label* des études de comparaison au sémaglutide et à l'insuline ne sont pas mentionnées. C'est particulièrement difficile à comprendre s'agissant du sémaglutide dont la fréquence d'injection est également de 1x/semaine. Les études de comparaison à l'insuline sont en outre des études de non-infériorité.
- La sécurité d'emploi mérite d'être encore investiguée, s'agissant d'une molécule avec un mode d'action innovant (double action GIP/GLP-1). Dans la comparaison au sémaglutide⁴, on a constaté plus d'effets indésirables graves chez les patients sous tirzépate, dont des événements cardiovasculaires (IM et AVC), des cholécystites et des néphrolithiases. On n'a pas montré d'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires majeurs dans les études de comparaison à l'insuline, dont l'étude SURPASS-4 menée chez des patients avec antécédents cardiovasculaires. Certaines publications mentionnent un effet mixte sur l'athérogenèse du GIP⁸. L'étude SURPASS-CVOT en cours permettra d'éclaircir le point de la sécurité cardiovasculaire.
- Le bénéfice du tirzépate sur le poids est supérieur à celui du sémaglutide injectable, qui a déjà fait la preuve d'un

bénéfice et est autorisé par l'EMA dans l'obésité, même en dehors du diabète de type 2 (voir Folia de avril 2023). Le tirzépate est actuellement également en cours d'évaluation dans l'obésité (programme d'études SURMOUNT). Nous reviendrons sur ce programme dans un de nos prochains Folia.

Sources

- 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.

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.