

FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBRE
2024

Le tirzépatide : ce qu'on sait et ce qu'on ne sait pas (encore)

tirzépatide (Mounjaro®▼)

Le tirzépatide (Mounjaro®▼, chapitre 5.1.9, administration sous-cutanée) est le premier médicament « double agoniste » à la fois du GLP-1 et du polypeptide insulinotrope dépendant du glucose (GIP : glucose-dependent insulinotropic polypeptide).

Il est commercialisé avec pour indications le diabète de type 2, et le contrôle du poids chez les personnes avec obésité, ou surpoids ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$) et au moins un facteur de comorbidité lié au poids (synthèse du RCP).

Avis du CBIP

Le tirzépatide est efficace pour le contrôle glycémique dans le diabète de type 2, et la perte de poids chez des diabétiques et des non-diabétiques. Il paraît au moins aussi efficace que les analogues du GLP-1. Son impact sur les complications à long terme du diabète, de l'obésité ou de l'excès pondéral n'est pas encore connu, et son profil d'innocuité n'est pas sans risque.

Vu ses indications très larges, il pourrait potentiellement être utilisé chez un très grand nombre de personnes. Il sera important de bien évaluer sa balance bénéfice-risque, notamment avec les prochaines publications attendues et le suivi des effets indésirables.

Il n'est remboursé dans aucune indication (situation au 1^{er} novembre 2024).

- Le tirzépatide est le premier médicament « double agoniste » à la fois du GLP-1 et du polypeptide insulinotrope dépendant du glucose (GIP : glucose-dependent insulinotropic polypeptide).
- Il augmente la sécrétion d'insuline médiée par l'alimentation et la sensibilité à l'insuline. Il diminue la sécrétion de glucagon, l'appétit et la prise alimentaire et retarde la vidange gastrique.
- Il a pour indications chez les adultes :
 - le diabète de type 2 insuffisamment contrôlé malgré des mesures hygiéno-diététiques
 - en monothérapie si la metformine est contre-indiquée ou non tolérée
 - en association avec d'autres traitements du diabète
 - le contrôle du poids, en complément des mesures hygiéno-diététiques en cas de
 - obésité ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$)
 - surpoids (BMI entre 27 et 30 kg/m^2) et au moins un facteur de comorbidité lié au poids.¹
- Il s'administre en injections sous-cutanées (cuisse, abdomen ou haut du bras), à la dose initiale de 2,5 mg/semaine, à augmenter par paliers de 2,5 mg toutes les 4 semaines jusqu'à une dose de d'entretien entre 5 et 15 mg/semaine.
- A ce jour, seuls les dosages de 2,5 et 5 mg sont commercialisés (situation au 19 novembre 2024). Les dosages de 10 mg, 12,5 mg et 15 mg ont été approuvés mais ne sont pas encore commercialisés en Belgique.

Efficacité

Contrôle du diabète de type 2

- L'efficacité du tirzépatide sur le contrôle du diabète de type 2 a été largement discutée dans le Folia de septembre 2023 (programme SURPASS). La conclusion du CBIP dans cet article était que les résultats étaient prometteurs, avec une efficacité du tirzépatide supérieure au placebo ou à l'insuline pour le contrôle glycémique dans le diabète (réduction d'HbA1c de plus de 1,5% et de 1% supplémentaires respectivement). Il manquait cependant des données sur les complications micro et macro-vasculaires du diabète.

Depuis cet article sur les patients avec diabète, deux études ont été publiées.

- L'étude SURPASS 6 a montré une meilleure efficacité du tirzépatide par rapport à l'insuline en traitement *add-on* sur le contrôle glycémique et le poids.

- Population : 1428 patients avec diabète de type 2 insuffisamment contrôlés sous insuline glargine basale.
- Intervention en open label: en ajout à l'insuline glargine basale : tirzépatide 5, 10 ou 15 mg 1x/semaine ou de l'insuline lispro prandiale 3x/jour pendant 52 semaines.
- Résultat sur le critère d'évaluation primaire : les patients sous tirzépatide obtiennent en moyenne une réduction de HbA1c de 1% supplémentaire par rapport à ceux sous insuline lispro (résultats poolés pour les 3 dosages de tirzépatide). Ces résultats ont rencontré le critère de non-infériorité et de supériorité statistiques.
- Dans cette étude, le tirzépatide à tous les dosages a été plus efficace pour la perte de poids que l'insuline (différence poolée de 12 kg à 52 semaines).²
- Une méta-analyse en réseau d'études randomisées contrôlées (Yao 2023) conclut que parmi les analogues du GLP-1 disponibles sur le marché, le tirzépatide est le plus efficace versus placebo pour contrôler l'HbA1c et la glycémie chez des personnes avec diabète de type 2.
 - Parmi les études incluses, environ 2/3 étaient versus placebo, le tiers restant comprenait des comparaisons directes.
 - Versus placebo, le tirzépatide a permis une réduction d'HbA1c de 2,1%. Le sémaglutide a obtenu une différence de 1,4% versus placebo. Ces différences sont statistiquement significatives et cliniquement pertinentes.
 - Les dosages étudiés étaient principalement ceux préconisés dans les RCP.
 - Les durées d'études variaient de 10 semaines à 2 ans.³

Contrôle du poids chez des personnes avec ou sans diabète de type 2

- Le tirzépatide a été évalué sur la perte de poids chez des patients avec diabète, et chez des patients avec surpoids ($BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$) et au moins un facteur de comorbidité lié au poids ou obésité sans diabète (programme SURMOUNT).
- Dans ce programme, les critères d'évaluation primaires étaient les mêmes pour toutes les études : la perte de poids et le pourcentage de patients perdant au moins 5% de leur poids.
- **Versus placebo.** Le tirzépatide entraîne une perte de poids entre 13 et 21% selon les doses évaluées et la présence ou non d'un diabète. La perte de poids est moindre chez les patients avec diabète de type 2.
 - SURMOUNT-1 : a évalué le tirzépatide aux doses de 5, 10 et 15 mg une fois par semaine versus placebo pendant 18 mois chez 2539 *patients non diabétiques avec obésité*, ou en surpoids avec au moins un facteur de comorbidité lié au poids.
 - En moyenne, la perte de poids était de -15% à -21% selon la dose de tirzépatide versus -3% pour le placebo.
 - A faible dose (5 mg), 85% des patients ont perdu au moins 5% de leur poids. Ils étaient 89% et 91% à atteindre cet objectif sous 10 et 15 mg respectivement, contre 34% sous placebo.^{4,5}
 - Le pourcentage de personnes ayant perdu au moins 10% de leur poids (critère d'évaluation secondaire) sous tirzépatide 5, 10 et 15 mg était de respectivement 68,5%, 78% et 83,5%, contre 19% sous placebo.⁵
 - SURMOUNT-2 : a évalué uniquement les doses de tirzépatide 10 et 15 mg une fois par semaine chez 1514*patients avec diabète de type 2 et obésité* (ou $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ et HbA1c entre 7 et 10%) pendant 72 semaines.
 - En moyenne la perte de poids est de 13% sous 10mg et 15% sous 15 mg.
 - Entre 79% et 83% des participants ont atteint l'objectif de perte de 5% au moins sous tirzépatide 10 et 15 mg respectivement (contre 35% sous placebo).
 - Le pourcentage de personnes ayant perdu au moins 10% de leur poids (critère d'évaluation secondaire) sous tirzépatide 10 et 15 mg était de respectivement 60,5% et 65% contre 10% sous placebo.⁶
 - SURMOUNT-3 : a évalué le tirzépatide chez 600 *patients non diabétiques avec obésité* (ou $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ et comorbidités) précédé d'une phase de *run-in* de 12 semaines (programme intensif de modification du style de vie : alimentation et exercice physique).
 - Ils ont reçu ensuite pendant 72 semaines du tirzépatide une fois par semaine, soit à la dose maximale tolérée, soit 10 mg ou 15 mg, ou un placebo.
 - Les patients qui ont reçu le tirzépatide ont perdu 21% de leur poids (données poolées pour tous les groupes tirzépatide) alors que les patients sous placebo ont pris 3% de leur poids.
 - Environ 94% des patients qui ont reçu le tirzépatide ont perdu au moins 5% de leur poids (versus 11% sous placebo).
 - Le pourcentage de personnes ayant perdu au moins 10% de leur poids (critère d'évaluation secondaire) sous tirzépatide était de 77% contre 9% sous placebo.⁷
- **Évaluation de la persistance de l'effet sur le poids.** Dans les études, l'effet du tirzépatide se maintient pendant toute la durée de son utilisation, avec une phase de perte de poids jusqu'à 72 semaines, suivie d'une phase de plateau. A l'arrêt du traitement, le poids remonte, comme pour tous les traitements médicamenteux pour la perte de poids.
 - SURMOUNT-4 chez 670 patients non diabétiques

- Après une phase initiale de 36 semaines sous tirzépatide 1x/semaine à la dose maximale tolérée (10 ou 15 mg) les patients ont été randomisés soit pour poursuivre le traitement, soit pour recevoir un placebo.
 - Après 52 semaines, les patients sous tirzépatide avaient continué à perdre du poids (- 5,5% supplémentaires) alors que les patients sous placebo ont repris du poids (+5% par rapport à la semaine 36).
 - Le poids s'est ensuite stabilisé sous tirzépatide, tandis que les patients sous placebo ont continué à reprendre du poids.
 - La perte de poids totale (36 + 52sem) sous tirzépatide (10 ou 15 mg) est de -25 % versus -10% sous placebo⁸
- SURMOUNT-1 prolongation
- Parmi les patients inclus dans SURMOUNT-1, les 1032 personnes avec prédiabète ont d'emblée été randomisées pour recevoir une fois par semaine du tirzépatide 5, 10 ou 15mg ou un placebo pendant 176 semaines, suivies par 17 semaines sans traitement.
 - Les résultats pour les critères primaires ont déjà été rapportés plus haut. Les critères mentionnés ici sont des critères secondaires.
 - A 176 semaines, la perte de poids variait entre -12,3% et – 20% selon la dose de tirzépatide versus -1,3% pour le placebo.
 - A l'arrêt du traitement, le poids réaugmente pour arriver à un total de perte de poids de -12,3% à -18% à 193 semaines.
 - Les personnes sous tirzépatide ont eu moins de risque de développer un diabète de type 2 que les personnes sous placebo (1,3% versus 13,3%).
 - Après les 17 semaines sans traitement, le risque de développer un diabète réaugmente dans le groupe auparavant sous tirzépatide (2,4% versus 13,7% pour le placebo).⁹
- **Versus sémaglutide.** Des données majoritairement observationnelles montrent une meilleure efficacité du tirzépatide versus sémaglutide sur le poids.
 - Une RCT versus sémaglutide est en cours (SURMOUNT 5).
 - La méta-analyse en réseau d'études randomisées détaillée plus haut (Yao 2023) réalisée chez des personnes avec diabète de type 2 utilisatrices d'analogues du GLP-1 classe le tirzépatide comme le plus efficace pour la perte de poids (parmi les molécules commercialisées à ce jour).³
 - Une étude de cohorte rétrospective (plus à risque de biais qu'une RCT) a été réalisée sur 18 386 patients avec obésité ou surpoids, dont la moitié avec un diabète de type 2, nouveaux utilisateurs de tirzépatide ou sémaglutide.
 - La perte de poids à 3, 6 et 12 mois a été plus importante sous tirzépatide versus sémaglutide (respectivement - 2,4%, -4,3% et -7% en faveur du tirzépatide).
 - Par rapport au sémaglutide, plus de patients sous tirzépatide ont pu obtenir une perte de poids d'au moins 5, 10 et 15% (HR de 1,76, 2,54 et 3,24, respectivement).^{10,11}

Prévention des complications du diabète de type 2

- Les données sont actuellement encore insuffisantes pour évaluer correctement l'effet du tirzépatide sur des critères cliniques tels que les événements cardiovasculaires ou rénaux.
- Une étude est en cours pour évaluer l'efficacité du tirzépatide versus dulaglutide sur des critères cardiovasculaires (SURPASS-CVOT). Pour rappel, le dulaglutide fait partie des analogues du GLP-1 qui ont montré un bénéfice cardiovasculaire.¹²
- Des analyses pré-spécifiées des études réalisées chez les patients diabétiques (programme SURPASS) montrent une réduction non statistiquement significative des événements cardiovasculaires versus placebo ou comparateur actif à 12 mois.¹²
- Une analyse post-hoc de SURPASS 4 montre un bénéfice rénal par rapport à l'insuline glargin. Ce bénéfice est défini comme un critère composite de : délai avant la première survenue d'un déclin de la fonction rénale (eGFR) d'au moins 40%, insuffisance rénale terminale, décès d'origine rénale ou survenue d'une macroalbuminurie.¹²
- Une étude observationnelle rétrospective menée chez des patients diabétiques semble montrer une meilleure efficacité du tirzépatide par rapport aux analogues du GLP-1 sur des critères cardiovasculaires et rénaux (dont mortalité toutes causes, événements cardiovasculaires majeurs, insuffisance rénale aiguë et événements rénaux majeurs). Les personnes avec maladie rénale chronique sévère ou événements cardiovasculaires récents étaient exclues.¹³
- Une revue systématique avec méta-analyse en réseau comparant les nouveaux traitements du diabète de type 2 à un traitement usuel ne montre pas d'effet bénéfique du tirzépatide sur la mortalité totale (ni des gliptines ou de l'insuline). Cette étude montre par contre un bénéfice des analogues du GLP-1 et des gliflozines.¹⁴

Prévention des complications du surpoids et de l'obésité

- Il manque de données sur l'éventuel impact du tirzépatide sur des critères cardiovasculaires. En particulier, des études versus analogues du GLP-1 sont nécessaires.
- Une étude versus placebo (SURMOUNT-MMO) est en cours chez des patients avec obésité (ou en excès pondéral et comorbidité(s) liée(s) au poids) sur les critères événements cardiovasculaires majeurs et insuffisance cardiaque.^{4,15}
- Une étude randomisée versus placebo (SUMMIT) vient d'être publiée chez 731 patients avec obésité et insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée. Cette étude montre une réduction des « décès d'origine cardiovasculaire et aggravation de l'insuffisance cardiaque » (critère d'évaluation primaire composite) à 52 semaines pour les patients sous tirzépatide 15 mg par rapport au placebo. Ces résultats sont encourageants mais demandent confirmation.¹⁶
- Une étude a évalué l'effet du tirzépatide sur les apnées du sommeil (index d'apnées ou hypopnées) chez des patients avec obésité (SURMOUNT-OSA). On constate après 52 semaines une réduction moyenne de l'ordre de 20 à 24 événements par heure versus placebo chez des patients qui au début de l'étude présentaient environ 50 événements par heure (syndrome des apnées du sommeil modéré à sévère).¹⁷

Innocuité

- Effets indésirables
 - Très fréquents ($\geq 10\%$): troubles gastro-intestinaux (35-60%), hypoglycémie en cas d'association à d'autres hypoglycémiants (y compris des hypoglycémies sévères en cas d'association à des sulfamidés hypoglycémiants ou de l'insuline).
 - Fréquents (1-10%) : réactions d'hypersensibilité, diminution d'appétit, vertiges, hypotension, perte de cheveux, fatigue, réaction au site d'injection, élévation de la fréquence cardiaque, des enzymes pancréatiques et de la calcitonine.
 - Des cas de pancréatite, cholélithiasie, insuffisances rénales aiguës, gastroparésie, rétinopathie diabétique, angioedème et réactions anaphylactiques ont été décrits.^{1,4,10,18}
 - Aux Etats-Unis, le RCP (approuvé par la FDA) met en garde contre un risque de cancers de la thyroïde, et contre-indique le tirzépatide (comme les analogues du GLP-1) en cas d'antécédents personnels ou familiaux de cancer de la thyroïde.¹⁹ Cet avertissement n'apparaît pas dans le RCP européen (approuvé par l'EMA).¹
- Grossesse et allaitement
 - L'usage est déconseillé en raison d'un manque de données chez les femmes enceintes. Le tirzépatide doit être arrêté au moins un mois avant un projet de grossesse.
 - Des études chez des animaux ont montré un ralentissement de la croissance fœtale et des anomalies structurelles.
- Interactions
 - Le tirzépatide retarde la vidange gastrique et peut diminuer l'ampleur et la vitesse d'absorption des autres médicaments à administration orale, surtout au début du traitement ou lors d'augmentation de dose.
 - La prudence est conseillée en cas de co-administration orale de médicaments à marge thérapeutique-toxique étroite.
 - Il peut retarder l'effet de médicaments par voie orale pour lesquels un effet rapide est attendu (p. ex. antidouleurs).
 - Le RCP des Etats-Unis (approuvé par la FDA) recommande la prudence en cas d'utilisation de contraceptifs oraux et conseillent l'utilisation d'une méthode barrière supplémentaire en début de traitement ou en cas d'augmentation de dose.^{4,15,18,19} Le RCP européen (approuvé par l'EMA) ne fait pas cette recommandation.¹
 - Le risque d'hypoglycémie est plus important en cas d'utilisation concomitante de sulfamidés hypoglycémiants ou d'insuline.
- Précautions particulières
 - Les patients doivent être informés du risque et des symptômes de
 - Pancréatite
 - Hypoglycémie
 - Déshydratation en cas de vomissements ou diarrhées dues au tirzépatide.
 - La prudence est conseillée en cas de maladie gastro-intestinale sévère, rétinopathie diabétique (manque de données), sédation profonde ou anesthésie générale (risque d'inhalation du contenu gastrique).¹

Commentaire du CBIP

- Le tirzépatide est efficace pour le contrôle glycémique dans le diabète et le contrôle du poids chez des diabétiques en surpoids ou avec obésité. Les données disponibles actuellement évoquent une efficacité supérieure du tirzépatide sur ces paramètres tant par rapport au placebo qu'à l'insuline. La pertinence clinique de la supériorité du tirzépatide par rapport

- au sémaglutide n'est pas claire et les données comparatives aux autres analogues du GLP1 sont encore insuffisantes.
- Il est également efficace pour la perte de poids chez des personnes non diabétiques avec obésité ou surpoids avec des facteurs de comorbidité liés au poids. Cet effet disparaît rapidement à l'arrêt du traitement, avec une reprise de poids.
 - L'effet sur le poids est plus important chez les patients non-diabétiques.
 - Les données actuelles ne permettent pas de conclure à une efficacité supérieure aux analogues du GLP-1. Une étude randomisée est en cours.
 - A l'heure actuelle, les données disponibles ne permettent pas de conclure à une efficacité sur la prévention des complications du diabète de type 2, du surpoids ou de l'obésité. Des études sont en cours, notamment versus analogues du GLP-1.
 - Le profil d'innocuité semble être similaire à celui des analogues du GLP-1, avec principalement des troubles gastro-intestinaux, mais certains effets indésirables graves sont mentionnés, ainsi qu'un risque d'interactions médicamenteuses. Le profil d'innocuité à plus long terme n'est pas connu.
 - Les indications du tirzépatide, en particulier le surpoids et l'obésité, le destinent à une grande partie de la population. Il sera très important de suivre son profil d'innocuité, de bien évaluer la balance bénéfice-risque individuelle et d'informer correctement les patients sur les précautions et les effets indésirables.
 - Le tirzépatide est coûteux (plus de 200€ pour un mois de traitement aux dosages de 2,5 ou 5mg par semaine, seuls disponibles au 1^{er} novembre 2024) et n'est remboursé dans aucune indication au 1^{er} novembre 2024.

Sources

- 1** Mounjaro®- Résumé des Caractéristiques du Produit
- 2** JAMA. doi:10.1001/jama.2023.20294
- 3** BMJ 2024;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** Tirzépatide 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** Tirzépatide (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

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.