

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-184/VI/16102023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de tirzepatida (Mounjaro®) en diabetes mellitus tipo 2

Fecha de publicación: 16 de octubre de 2023

Índice

Introducción.....	1
Tirzepatida (Mounjaro®) (9).....	2
Farmacología (9,10).....	3
Eficacia (9,10).....	3
Estudios controlados con placebo.....	6
Estudios con comparador activo.....	7
Evaluaciones por otros organismos.....	11
Seguridad (9,10).....	11
Valoración del beneficio clínico.....	14
Discusión.....	15
Conclusión.....	17
Grupo de expertos.....	19
Anexo.....	20
Referencias.....	21

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por hiperglucemia, que se asocia a largo plazo con diversas complicaciones multiorgánicas, tanto micro como macrovasculares. Su prevalencia va en aumento en las últimas décadas, siendo más frecuente la DM tipo 2 (DM2) (90% de los casos) (1). En el año 2020, un 7,5% de la población española mayor de 15 años había sido diagnosticada de DM, alcanzando el 18,6% en los mayores de 65 años, frente al 4,1% de los mayores de 15 años en el año 1993 (2).

El retraso en el diagnóstico, así como un control metabólico deficitario, se asocian a un aumento de las complicaciones crónicas, siendo una de las principales causas de ceguera, tratamiento sustitutivo renal (diálisis/trasplante) y amputación no traumática en la población activa de los países occidentales, relacionándose además con una pérdida de calidad de vida y un aumento de la mortalidad prematura. El tratamiento precoz y multifactorial de la hiperglucemia y del riesgo cardiovascular retrasa la aparición de complicaciones crónicas y mejora la calidad y esperanza de vida en las personas con DM (3).



El abordaje terapéutico de la enfermedad es multidisciplinar e incluye estrategias farmacológicas y no farmacológicas, como medidas para la prevención de las comorbilidades y complicaciones a largo plazo, e incluyen el control del riesgo cardiovascular o protección renal, o del sobrepeso y obesidad (4,5,6,7,8).

En el manejo actual de la DM2, la elección del tratamiento inicial se realiza en función del grado de control glucémico requerido y de la existencia de otros condicionantes clínicos, con el objetivo de personalizar el tratamiento según las complicaciones y/o morbilidades del paciente (6,7,8). De manera general, el primer abordaje terapéutico consiste en la instauración de tratamiento no farmacológico (modificaciones del estilo de vida y ejercicio, fundamentalmente), planteándose el inicio de tratamiento farmacológico si tras un periodo de al menos 3 meses con medidas no farmacológicas no se consigue un adecuado control glucémico. El primer escalón farmacoterapéutico consiste en el inicio de metformina (MET), en monoterapia o en combinación según la presencia de condicionantes clínicos, asociado a modificaciones del estilo de vida, pérdida ponderal de peso y a la práctica regular de ejercicio físico. El tratamiento debe reevaluarse cada 3-6 meses y se recomienda intensificarlo cuando no se logra el objetivo personalizado, así como valorar desintensificar o simplificar regímenes posológicos complejos para reducir el riesgo de hipoglucemia (6,7,8).

Clásicamente, la combinación MET+sulfonilurea (SU) se ha considerado la opción preferente, en pacientes sin otros condicionantes clínicos, en función de criterios de eficiencia. Otras alternativas disponibles son metiglinidas (repaglinida), pioglitazona (PIO), inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4), inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) o análogos del péptido 1 similar al glucagón GLP-1 (aGLP-1), a valorar según los determinantes clínicos de cada paciente, como el riesgo cardiovascular o la obesidad (4,5,6).

En aquellos pacientes con DM2 en los que no se logra alcanzar el objetivo de control metabólico a pesar del tratamiento combinado con doble o triple terapia farmacológica, o en aquellos pacientes con descompensación metabólica y clínica cardinal de diabetes, se inicia terapia con insulina subcutánea (4,6,7,8).

En definitiva, el tratamiento farmacológico se establece de forma escalonada e individualizada, teniendo en cuenta factores intrínsecos del paciente, como su edad y la expectativa de vida, la presencia de comorbilidades asociadas, el grado de control metabólico previo y la presencia o no de otros tratamientos concomitantes.

Tirzepatida (Mounjaro®) (9)

Tirzepatida (TZP) está autorizada para el tratamiento de adultos con DM2 no suficientemente controlada asociada a dieta y ejercicio:

- en monoterapia cuando MET no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones.
- añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

1 Objetivos de HbA1c: Pacientes jóvenes, sin comorbilidades y recién diagnosticados: <6,5%. Pacientes <70 años, sin complicaciones ni comorbilidades y <10 años de evolución: <6,5-7,5%. Pacientes >70 años, con complicaciones o comorbilidades avanzadas o >10 años de evolución: <7,5-8,5% (7-9).

TZP se administra por vía subcutánea una vez a la semana, inyectándose en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. Se puede administrar a cualquier hora del día, de manera independiente de las comidas. La dosis inicial recomendada es de 2,5 mg de TZP una vez por semana. Después de un mínimo de cuatro semanas, se pueden hacer incrementos de dosis de 2,5 mg/semana. Las dosis de mantenimiento recomendadas son de 5, 10 y 15 mg por semana. La dosis máxima semanal es de 15 mg.

Si TZP se administra con MET o un iSGLT-2, las dosis de estos pueden mantenerse sin cambios. Si se añade a una SU o insulina, se debe considerar la disminución de dosis de estas para reducir el riesgo de hipoglucemia, pudiendo ser necesario en estos casos la auto-monitorización de la glucemia capilar para ajustar la dosis de SU o insulina.

No requiere ajuste de dosis en función de la edad, en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave ni en pacientes con insuficiencia hepática.

Mounjaro® está disponible en pluma precargada que contiene 2,5; 5; 7,5; 10; 12,5 y 15 mg de TZP en 0,5 ml de solución.

Farmacología (9,10)

TZP es un agonista dual de acción prolongada de los receptores polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y GLP-1. Ambos receptores están presentes en las células endocrinas α y β pancreáticas, el cerebro, el corazón, los vasos sanguíneos, los leucocitos, el intestino y los riñones. Los receptores de GIP también están presentes en los adipocitos.

TZP mejora el control glucémico al reducir las concentraciones de glucosa en ayunas y posprandiales en pacientes con DM2 a través de varios mecanismos. Como parte de su mecanismo aGLP-1, TZP aumenta la sensibilidad de las células beta pancreáticas a la glucosa (aumenta la producción de insulina de manera dependiente a la glucosa), reduce la secreción de glucagón en condiciones de hiperglucemia y ralentiza el vaciado gástrico, provocando una disminución en la absorción de glucosa.

GIP estimula el metabolismo lipídico sobre el tejido adiposo, aunque se desconoce la relevancia del efecto en pacientes con DM2 (10,11).

TZP por vía subcutánea presenta una biodisponibilidad del 80%, y una semivida de eliminación de 5 días, lo que justifica la administración semanal del medicamento. El equilibrio estacionario se alcanza en 4 semanas.

Poblaciones especiales

La edad, el sexo, la raza, el peso corporal ni las funciones renal ni hepática tienen un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de TZP, por lo que no se requiere un ajuste de dosis. No existen limitaciones de uso por insuficiencia renal o hepática, aunque la experiencia de uso en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave es muy limitada. No se dispone de datos de eficacia y seguridad en niños y adolescentes menores de 18 años.

Eficacia (9,10)

La eficacia de TZP ha sido evaluada en cinco estudios pivotaes fase 3 aleatorizados y controlados (SURPASS 1-5) y en dos estudios en población japonesa (GPGO y GPGP), que se consideran de soporte.

Los 2 estudios regionales de fase 3 (GPGO y GPGP), considerados de soporte, fueron estudios multicéntricos de 52 semanas realizados en Japón. El estudio GPGO fue un estudio doble ciego diseñado para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento en monoterapia con TZP en comparación con dulaglutida (DULA) 0,75 mg. El estudio GPGP fue un estudio abierto sin comparador, diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de TZP en combinación con otro antidiabético oral (ADO).

Dentro de los estudios pivotaes, los estudios SURPASS 1 y 5, de diseño doble ciego, fueron diseñados para establecer la superioridad de TZP frente a placebo, mientras que los estudios SURPASS 2, 3 y 4, de diseño abierto, fueron diseñados para establecer la no-inferioridad y la superioridad frente a un comparador activo [semaglutida (SEMA), insulina degludec (IDEG) e insulina glargina (IGLAR)], respectivamente. La población de estudio incluyó adultos con DM2 con distinta duración de la enfermedad, terapia de base, comorbilidades y complicaciones.

Los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) previos a la inclusión variaron en los diferentes estudios. El límite inferior fue más alto en el estudio SURPASS 4 para minimizar el riesgo de hipoglucemia ya que algunos pacientes incluidos en este estudio también estaban siendo tratados con una SU. El límite superior fue más bajo en el estudio SURPASS 1 controlado con placebo ($\leq 9,5\%$ frente a $\leq 10,5\%$).

Los pacientes incluidos debían tener un IMC ≥ 23 kg/m² para los estudios SURPASS 1 y 5 y ≥ 25 kg/m² en los estudios SURPASS 2-4, por lo que la mayoría tenían un IMC dentro del rango establecido para sobrepeso u obesidad.

La eficacia de TZP ha sido evaluada en pacientes naïve al tratamiento antidiabético (SURPASS 1), así como en pacientes no suficientemente controlados con el tratamiento antidiabético de base en los ensayos de terapia añadida (add-on) (en tratamiento con MET, SU, iSGLT-2 y/o IGLAR, según lo recogido en la tabla 1). Los pacientes en tratamiento con MET debían tener dosis estables durante los 3 meses previos a su inclusión en el estudio, de ≥ 1.500 mg/día.

De los estudios de eficacia se excluyeron pacientes con condiciones clínicas relacionadas con algunos riesgos potenciales del tratamiento, entre los que se incluyen insuficiencia hepática, pancreatitis, carcinoma medular de tiroides y retinopatía diabética. Únicamente se incluyeron 16 pacientes con insuficiencia renal grave (tasas de filtración glomerular estimada (TFGe) < 30 ml/min/1,73 m²) en el estudio SURPASS 4. El estudio SURPASS 4 incluyó pacientes con riesgo cardiovascular elevado.

En la tabla siguiente (Tabla 1) se resumen las características generales de los estudios pivotaes.

Principales características de los estudios pivotaes					
Estudio	SURPASS-1 (GPGK)	SURPASS-2 (GPGL)	SURPASS-3 (GPGH)	SURPASS-4 (GPGM)	SURPASS-5 (GPGI)
Diseño	Doble ciego	Abierto ^a	Abierto	Abierto	Doble ciego
Comparador	Placebo	SEMA 1 mg	IDEG ^c (ajustada)	IGLAR ^c (ajustada)	Placebo
Medicación de base	Ninguna (solo cambios en estilo de vida)	MET	MET \pm iSGLT-2	1 - 3 ADO (\pm MET \pm SU \pm iSGLT-2)	IGLAR ^c (ajustada) \pm MET
Esquema aleatorización	1:1:1:1	1:1:1:1	1:1:1:1	1:1:1:3	1:1:1:1
Duración tratamiento	40 semanas	40 semanas	52 semanas	52-104 semanas	40 semanas
Total de pacientes aleatorizados y tratados	478	1.878	1.437	1.995	475
Pacientes aleatorizados y tratados con TZP	363	1.409	1.077	995	355
Criterio inclusión HbA1c	$\geq 7,0$ - $\leq 9,5\%$	$\geq 7,0$ - $\leq 10,5\%$	$\geq 7,0$ - $\leq 10,5\%$	$\geq 7,5$ - $\leq 10,5\%$	$\geq 7,0$ - $\leq 10,5\%$
Criterio inclusión IMC	> 23 kg/m ²	> 25 kg/m ²	> 25 kg/m ²	> 25 kg/m ²	> 23 kg/m ²

\pm = con o sin; ADO = antidiabético oral; HbA1c = hemoglobina glicosilada A1c; IDEG = Insulina degludec; IGLAR = Insulina glargina; IMC = índice de masa corporal; iSGLT-2 = inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; MET = metformina; SEMA = Semaglutida; TZP = tirzepatida.

a. Investigadores y pacientes fueron ciegos para la dosis de TZP administrada en el estudio SURPASS-2.

b. Dosis de TZP administrada una vez a la semana.

c. La concentración de insulina fue de 100 UI/ml.

En todos los estudios pivotaes se evaluaron las dosis de 5, 10 y 15 mg de TZP. La dosis de TZP se ajustó durante las primeras 24 semanas de tratamiento. Todos los pacientes tratados con TZP comenzaron con una dosis de 2,5 mg durante 4 semanas; después, se hicieron incrementos de 2,5 mg cada 4 semanas hasta alcanzar la dosis final asignada a cada paciente. En los estudios abiertos SURPASS 3 y 4 se permitió la desescalada de dosis si era necesario hasta la semana 24; en el resto de estudios no estaba permitida.

La variable principal de eficacia en los estudios pivotaes fue el cambio en HbA1c con respecto al valor basal. La variable secundaria clave fue el cambio en el peso corporal respecto al valor basal. Otras variables secundarias incluidas fueron la glucemia en ayunas y postprandial, el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo de HbA1c <7%, ≤6,5% y <5,7%, el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo de reducción de peso ≥5%, cambios en el perfil lipídico (triglicéridos, colesterol total, LDL, HDL y VLDL) con respecto al valor basal, y los resultados comunicados por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés). Se evaluaron las PRO's a través de los siguientes cuestionarios: IW-SP (autopercepción y bienestar personal en relación con peso corporal y apariencia), APPADL (impacto de ciertas actividades físicas en las actividades diarias, como subir escaleras), EQ-5D-5L (cuestionario general de calidad de vida relacionado con la salud), DTSQ (satisfacción con el tratamiento de la diabetes), IWQOL-Lite-CT (calidad de vida relacionada con el peso corporal).

Resultados de eficacia

En el conjunto de los estudios pivotaes se incluyeron un total de 6.263 pacientes con DM2, de los cuales 4.199 fueron tratados con TZP. La edad media de los participantes en los diferentes estudios osciló entre los 54,1 y los 63,6 años, siendo un 33,2% de los participantes pacientes con ≥65 años de edad, un 5,1% pacientes con ≥75 años y un 0,2% pacientes con ≥85 años.

Los pacientes incluidos tenían de media valores de HbA1c basal entre el 7,94% y el 8,52%, y una duración de la diabetes de entre 4,7 y 13,3 años de media. La media del peso corporal se situó entre 86 y 95 kg, y la del IMC entre 32 y 34 kg/m². Un 34% de ≥30 a <35 kg/m² (obesidad grado 1) y un 33% ≥35 kg/m² (obesidad grado 2 o superior). Se incluyeron un 33% de pacientes (n=2092) con un IMC < 30 kg/m², presentando casi todos sobrepeso (se incluyeron un total de 9 pacientes en los estudios GPGK, GPGI y GPGO con un IMC >23 kg/m² y ≤ 25 kg/m²).

A continuación se resumen los resultados principales de los 5 estudios pivotaes, en la población por intención de tratar modificada (mITT) consistente en todos los pacientes aleatorizados expuestos al menos a una dosis del tratamiento del estudio (excluyendo a los pacientes que abandonaron el estudio y que no cumplían los criterios de inclusión). Más del 85% de los pacientes incluidos completaron el tratamiento y más del 89% de los pacientes los estudios clínicos.

Para el análisis estadístico de los resultados se especificaron dos estimandos para evaluar los objetivos de eficacia primarios y secundarios clave, sujetos al control del error de tipo I: estimación del efecto "régimen del tratamiento" y "valor estimado de eficacia". La estimación del "régimen de tratamiento" representa la eficacia independientemente de la adherencia al fármaco del estudio o el inicio de la terapia antihiper glucemiante de rescate, mientras que el "valor estimado de eficacia" representa la eficacia antes de la interrupción del fármaco del estudio sin efectos de confusión de la terapia antihiper glucemiante de rescate.

De acuerdo con la guía de la EMA de referencia para la investigación de medicamentos en el tratamiento de la DM2 (12) se debe reflejar el efecto de la adherencia en la estimación del efecto, y la evaluación del efecto no se debe confundir con la medicación de rescate. Por tanto, la estrategia principal a seguir es la de imputar todos los datos independientemente de que se produzca un evento intercurrente. Por ello, y al ser el estimando que mejor refleja la efectividad esperada del tratamiento, los resultados discutidos a lo largo del informe de posicionamiento se refieren al estimando "régimen del tratamiento", en la población mITT.

Estudios controlados con placebo

1. SURPASS 1

478 pacientes fueron aleatorizados y tratados, de los cuales el 52% fueron hombres. La edad promedio fue de 54 años y la duración media de la DM2 de 4,7 años. La HbA1c basal media fue de 7,94% (5,2-11,5), con un peso medio basal de 85,9 kg y un IMC medio de 31,9 kg/m².

El objetivo principal fue demostrar la superioridad en el control glucémico tras la administración semanal de 5, 10 y 15 mg de TZP en monoterapia vs. placebo tras 40 semanas de tratamiento, en pacientes con DM2 no controlados con dieta y ejercicio y naïve a tratamiento farmacológico. Los resultados de eficacia se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Estudio SURPASS 1: eficacia de TZP vs. placebo en pacientes con DM2 naïve a tratamiento farmacológico.

SURPASS 1				
	TZP 5 mg N=116	TZP 10 mg N=118	TZP 15 mg N=118	Placebo N=113
HbA1c (%) basal (media)	7,97	7,90	7,85	8,07
Variable primaria				
Cambio HbA1c (%) basal semana 40	-1,75 [#]	-1,71 [#]	-1,69 [#]	-0,09
Diferencia vs. placebo (IC95%)	-1,66* [-1,96;-1,36]	-1,62* [-1,92;-1,32]	-1,60* [-1,91;-1,30]	---

p<0,001 frente a valor basal.

* p<0,001 para superioridad de TZP frente a placebo.

La reducción en el peso después de 40 semanas de tratamiento fue de 6,3 kg, 7,0 kg, 7,8 kg y -1,0 kg, para las dosis de TZP 5 mg, 10 mg, 15 mg y placebo, respectivamente, siendo la diferencia entre todas las dosis de TZP vs. placebo estadísticamente significativas (-5,3 kg IC95% [-6,8;-3,9] para 5 mg; -6,0 kg IC95% [-7,4;-4,6] para 10 mg; -6,8 kg IC95% [-8,3;-5,4] para 15 mg).

2. SURPASS 5

475 pacientes fueron aleatorizados y tratados, de los cuales el 56% fueron hombres. La edad promedio fue de 61 años y la duración media de la DM2 de 13,3 años. La HbA1c basal media fue de 8,31% (6,3-11,0), con un peso medio basal de 95,2 kg y un IMC medio de 33,4 kg/m².

El objetivo principal fue demostrar la superioridad en el control glucémico tras la administración semanal de 5, 10 y 15 mg de TZP vs. placebo tras 40 semanas de tratamiento, en pacientes con DM2 tratados con IGLAR basal ± MET.

La dosis de IGLAR se optimizó para alcanzar una glucemia en ayunas <100 mg/dl. La dosis media basal de IGLAR al inicio del estudio fue de 34 UI/día. La dosis media de IGLAR en la semana 40 fue de 38, 36, 29 y 59 UI/día para los grupos de TZP 5 mg, 10 mg, 15 mg y placebo, respectivamente.

Los resultados de eficacia se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Estudio SURPASS 5: eficacia de TZP vs. placebo en pacientes con DM2 en tratamiento con insulina basal ± MET.

SURPASS 5				
	TZP 5 mg +IGLAR ±MET N=116	TZP 10 mg +IGLAR ±MET N=118	TZP 15 mg +IGLAR ±MET N=118	Placebo +IGLAR ±MET N=119
HbA1c (%) basal (media)	8,30	8,36	8,22	8,38
Variable primaria				
Cambio HbA1c (%) basal semana 40	-2,11 [#]	-2,40 [#]	-2,34 [#]	-0,86 [#]
Diferencia vs. placebo (IC95%)	-1,24* [-1,48; -1,01]	-1,53* [-1,77; -1,30]	-1,47* [-1,71; -1,23]	---

p<0,001 frente a valor basal.

* p<0,001 para superioridad de TZP frente a placebo.

La reducción en el peso después de 40 semanas de tratamiento fue de 5,4 kg, 7,5 kg, 8,8 kg y +1,6 kg, para las dosis de TZP 5 mg, 10 mg, 15 mg y placebo, respectivamente, siendo la diferencia entre todas las dosis de TZP vs. placebo estadísticamente significativas (-7,1 kg IC95% [-8,7; -5,4] para 5 mg; -9,1 kg IC95% [-10,7; -7,5] para 10 mg; -10,5 kg IC95% [-12,1; -8,8] para 15 mg).

Estudios con comparador activo

1. SURPASS 2

Se aleatorizaron 1.879 pacientes y 1.878 fueron tratados, de los cuales el 47% eran hombres. La edad promedio fue de 57 años y la duración media de la DM2 de 8,6 años. La HbA1c basal media fue de 8,28% (5,6-12,2), con un peso medio basal de 93,7 kg y un IMC medio de 34,2 kg/m².

El objetivo principal fue demostrar la no-inferioridad y la superioridad en el control glucémico tras la administración semanal de 5, 10 y 15 mg de TZP vs. SEMA 1 mg una vez a la semana tras 40 semanas de tratamiento, en pacientes con DM2 tratados con MET.

Los resultados de eficacia se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Estudio SURPASS 2: eficacia de TZP vs. SEMA en pacientes con DM2 tratados con MET.

SURPASS 2				
	TZP 5 mg +MET N=470	TZP 10 mg +MET N=469	TZP 15 mg +MET N=469	SEMA 1mg +MET N=468
HbA1c (%) basal (media)	8,32	8,30	8,26	8,25
Variable primaria				

Cambio HbA1c (%) basal semana 40	-2,01 [#]	-2,24 [#]	-2,30 [#]	-1,86 [#]
Diferencia vs. SEMA 1mg (IC95%)	-0,15 [†] [-0,28, -0,03]	-0,39 [*] [-0,51, -0,26]	-0,45 [*] [-0,57, -0,32]	---

p<0,001 frente a valor basal.

* p<0,001 para superioridad de TZP frente a SEMA.

† p<0,05 para superioridad de TZP frente a SEMA.

La reducción en el peso en la semana 40 con respecto al basal fue de 7,6 kg, 9,3 kg, 11,2 kg y -5,7 kg para las dosis de TZP 5 mg, 10 mg, 15 mg y SEMA 1 mg, respectivamente, siendo la diferencia entre todas las dosis de TZP vs. SEMA estadísticamente significativas (-1,9 kg IC95% [-2,8; -1,0] para 5 mg; -3,6 kg IC95% [-4,5;-2,7] para 10 mg; -5,5 kg IC95% [-6,4;-4,6] para 15 mg).

Un 65,3% de los pacientes tratados con TZP 5 mg, 76,2% para TZP 10 mg, 79,7% para TZP 15 mg y 54,0% para SEMA 1 mg alcanzaron reducciones de peso ≥5%, siendo la diferencia estadísticamente significativa para todas las dosis de TZP vs. SEMA (sin ajustar por multiplicidad).

2. SURPASS 3

Se aleatorizaron 1.444 pacientes y 1.437 fueron tratados, de los cuales el 56% eran hombres. La edad promedio fue de 57 años y la duración media de la DM2 de 8,4 años. La HbA1c basal media fue de 8,17% (4,9-11,5), con un peso medio basal de 94,3 kg y un IMC medio de 33,5 kg/m². El 32% de los pacientes estaban siendo tratados con iSGLT-2 al inicio del estudio.

El objetivo principal fue demostrar la no-inferioridad y la superioridad en el control glucémico tras la administración semanal de 5, 10 y 15 mg de TZP vs. IDEG tras 52 semanas de tratamiento, en pacientes con DM2 tratados con MET ± iSGLT-2.

Los pacientes tratados con IDEG comenzaron el estudio con una dosis de 10 UI/día, que se optimizó para alcanzar niveles de glucosa plasmática en ayunas <90 mg/dl. La dosis media de IDEG en la semana 52 fue de 49 UI/día.

Los resultados de eficacia se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Estudio SURPASS 3: eficacia de TZP vs. IDEG en pacientes con DM2 en tratamiento con MET± iSGLT-2.

SURPASS 3				
	TZP 5 mg +MET ±iSGLT-2 N=358	TZP 10 mg +MET ±iSGLT-2 N=360	TZP 15 mg +MET ±iSGLT-2 N=358	IDEG +MET ±iSGLT-2 N=359
HbA1c (%) basal (media)	8,17	8,18	8,21	8,11
Variable primaria				
Cambio HbA1c (%) basal semana 52	-1,85 [#]	-2,01 [#]	-2,14 [#]	-1,25 [#]
Diferencia vs. insulina degludec (IC95%)	-0,60 [*] [-0,74, -0,45]	-0,76 [*] [-0,90, -0,61]	-0,89 [*] [-1,03, -0,74]	---

$p < 0,001$ frente a valor basal.

* $p < 0,001$ para superioridad de TZP frente a IDEG.

La modificación en el peso después de 52 semanas de tratamiento fue de 7,0 kg, 9,6 kg, 11,3 kg y +1,9 kg para TZP 5 mg, 10 mg, 15 mg e IDEG, respectivamente, siendo la diferencia entre todas las dosis de TZP vs. IDEG estadísticamente significativas (8,9 kg IC95% [-10,0; -7,8] para 5 mg; -11,5 kg IC95% [-12,6; -10,4] para 10 mg; -13,2 kg IC95% [14,3; -12,1] para 15 mg).

Se realizó un subestudio para evaluar los perfiles de glucosa durante 24 horas mediante la monitorización continua de glucosa ($n=243$). La administración semanal de TZP 10 y 15 mg mostró un incremento significativo de entre 4 y 5 horas en el tiempo de mantenimiento de la euglucemia (71-140 mg/dL) en comparación con el tratamiento con IDEG. El grupo tratado con TZP 5 mg también presentó un aumento no significativo de aproximadamente 2 horas en comparación con los pacientes tratados con IDEG. Todos los grupos (TZP e IDEG) alcanzaron el objetivo de tiempo medio en euglucemia $>70\%$, tiempo medio en hipoglucemia $<4\%$ y tiempo medio en hiperglucemia $<25\%$ de un período total de 24 horas. Un mayor número de pacientes tratados con TZP alcanzaron los 3 objetivos en comparación con IDEG, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

3. SURPASS 4

Se aleatorizaron 2.002 pacientes con DM2 y riesgo cardiovascular elevado y 1.995 fueron tratados, de los cuales el 63% eran hombres. La edad promedio fue de 64 años y la duración media de la DM2 de 11,8 años. La HbA1c basal media fue de 8,52% (5,5-15,8), con un peso medio basal de 90,3 kg y un IMC medio de 32,6 kg/m².

En este estudio se incluyeron pacientes con riesgo cardiovascular elevado, definido como enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular, edad ≥ 50 años con antecedentes de insuficiencia renal crónica y TFGe <60 ml/min/1,73 m², o edad ≥ 50 años con insuficiencia cardiaca congestiva. También se incluyeron 16 pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m²).

El objetivo fue demostrar la no-inferioridad y la superioridad en el control glucémico tras la administración semanal de 5, 10 y 15 mg de TZP vs. IGLAR diaria, en pacientes con DM2 no controlados tratados con \pm MET (95%) \pm SU (54%) \pm iSGLT-2 (25%). La variable principal se midió en la semana 52 pero el tratamiento se prolongó hasta la semana 104.

Los pacientes tratados con IGLAR comenzaron el estudio con una dosis de 10 UI/día, que se optimizó para alcanzar niveles de glucosa plasmática en ayunas <100 mg/dl. La dosis media de IGLAR en la semana 52 fue de 44 UI/día.

Los resultados de eficacia se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Estudio SURPASS 4: eficacia de TZP vs. IGLAR en pacientes con DM2 en tratamiento con \pm MET \pm SU \pm iSGLT-2.

SURPASS 4				
	TZP 5 mg	TZP 10 mg	TZP 15 mg	IGLAR
	\pm MET \pm SU \pm iSGLT-2			
	N=328	N=326	N=337	N=998
HbA1c (%) basal (media)	8,52	8,60	8,52	8,50
Variable primaria				
Cambio HbA1c (%) basal semana 52	-2,11 [#]	-2,30 [#]	-2,41 [#]	-1,39 [#]

Diferencia vs. IGLAR (IC95%)	-0,72* [-0,86; -0,58]	-0,91* [-1,05; -0,77]	-1,02* [-1,15; -0,89]	---
-------------------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	-----

p<0,001 frente a valor basal.

* p<0,001 para superioridad de TZP frente a IGLAR.

El cambio en el peso a la semana 52 de tratamiento fue de -6,4 kg, -8,9 kg, -10,6 kg y +1,7 kg para las dosis de TZP 5 mg, 10 mg, 15 mg e IGLAR, respectivamente, siendo la diferencia entre todas las dosis de TZP vs. IGLAR estadísticamente significativas (-8,1 kg IC95% [-8,9; -7,3] para 5 mg; -10,6 kg IC95% [-11,4;-9,8] para 10 mg; -12,2 kg IC95% [-13,0;-11,5] para 15 mg).

Otros efectos

Los resultados de la variable secundaria de porcentaje de pacientes que alcanzaron valores de HbA1c <7%, ≤6,5%, <5,7% en la semana 52, obtenidos a través de imputaciones múltiples de datos faltantes, apoyaron los resultados de la variable principal. No se identificaron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que alcanzó un valor de HbA1c <7% para la dosis baja de TZP (82,0% TZP 5 mg vs 79,0% SEMA 1 mg) ni HbA1c ≤6,5% (TZP 5 mg 68,8% vs 63,6% SEMA 1 mg), aunque sí en el porcentaje de pacientes que alcanzó un valor de HbA1c <5,7% (TZP 5 mg 27,1% vs 18,9% SEMA 1 mg). Estas diferencias sí que fueron significativas para las dosis de TZP 10 y 15 mg en el número de respondedores que alcanzaron valores de HbA1c<7% (85,6% y 86,2%, respectivamente), HbA1c≤6,5% (77,1% y 79,7%, respectivamente) y HbA1c<5,7% (44,7% y 50,9%, respectivamente).

En términos generales, el tratamiento con TZP frente a los distintos comparadores disminuyó los niveles de glucosa en ayunas y los auto-monitorizados por el paciente, y mejoró el perfil lipídico (diminución de triglicéridos y el colesterol VLDL, y aumento de colesterol HDL), aunque la diferencias en la reducción del colesterol LDL y colesterol total no fueron estadísticamente significativas en comparación con SEMA y IDEG (variables exploratorias).

Los resultados comunicados por el paciente (PROs) mostraron mejoras en las escalas evaluadas para los pacientes tratados con TZP, respecto al valor basal. Se describieron diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo/comparador activo para algunas de las escalas utilizadas, especialmente las relacionadas con la pérdida de peso. Frente a placebo, se describieron diferencias estadísticamente significativas en las escalas utilizadas para las dosis de 10 y 15 mg de TZP.

Poblaciones especiales

Se incluyeron pacientes con insuficiencia renal leve y moderada en todos los estudios clínicos (TFGe ≥30 ml/min/1,73 m² en SURPASS 1 y 5 y TFGe ≥45 ml/min/1,73 m² en SURPASS 2 y 4), aunque en el estudio SURPASS 4 se aceptó la inclusión de pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m²) (se incluyeron en total 16 pacientes). Los resultados de eficacia en población con insuficiencia renal fueron similares a los obtenidos en población general (reducción HbA1c y pérdida de peso).

No se dispone de datos de los estudios pivotaes en pacientes con insuficiencia hepática, aunque se dispone de un estudio farmacocinético en esta población en el que no se encontraron diferencias clínicamente relevantes.

No se dispone de datos de eficacia en población pediátrica. Se incluyeron un 33,2% de los pacientes con ≥65 años de edad, aunque la experiencia en pacientes con ≥85 años es muy limitada (0,2% del total de pacientes).

No se dispone de datos de eficacia en población con IMC<23 kg/m² y la experiencia es muy limitada en pacientes con IMC entre 23-25 kg/m².



Análisis de subgrupos

En los diferentes estudios se presentaron análisis de subgrupos para la variable principal según edad, IMC, duración de la diabetes, valor de HbA1c basal, tratamiento antidiabético de base, TFGe, raza, región y sexo, sin encontrarse tendencias o diferencias relevantes respecto al análisis principal.

Evaluaciones por otros organismos

Otros organismos han evaluado o están evaluando en este momento TZP. La Food and Drug Administration (FDA) de EEUU aprobó el 13 de mayo del 2022 TZP con la indicación de control glucémico en adultos con DM2, asociada a dieta y ejercicio (13). Actualmente la FDA está evaluando la solicitud de nueva indicación como tratamiento para adultos con obesidad o sobrepeso con comorbilidades asociadas.

Seguridad (9,10)

Para la evaluación de la seguridad se incluyeron los datos de todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento. Los resultados de seguridad de los estudios fase 2 y 3 fueron analizados en distintos conjuntos.

Se dispone de datos de seguridad en un total de 7.769 pacientes (que recibieron TZP o algún comparador) de los 9 estudios fase 2 y 3 finalizados. Un total de 5.415 pacientes recibieron una exposición total a TZP de 4.833,1 pacientes-año. 2.375 pacientes fueron tratados con TZP durante al menos 52 semanas y 535 durante más de 78 semanas.

En el análisis conjunto de los estudios fase 3, un 71,03% de los pacientes con TZP comunicaron eventos adversos (EA), describiéndose un aumento de abandonos del estudio o tratamiento y de la notificación de EA de manera dosis-dependiente (mayor porcentaje de abandonos y EA en pacientes con TZP 15 mg). No hubo diferencias en la notificación de EA graves entre los distintos grupos (~7,6%).

Respecto a placebo (conjunto de datos de seguridad de los estudios fase 2 y 3 frente a placebo), se describió una mayor notificación de EA y de abandonos del estudio o tratamiento en los pacientes tratados con TZP (4,6%, 6,7%, 8,7% para TZP 5, 10 y 15 mg respectivamente y 2,6% para placebo), principalmente debidos a eventos gastrointestinales (GI). No hubo diferencias en la notificación de EA graves respecto a placebo (~4%).

Los EA notificados con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) incluyeron EA GI, y su notificación también aumentó de manera dosis-dependiente. Frente a placebo, se describió una mayor frecuencia de náuseas, vómitos, diarrea, dolor de estómago, estreñimiento y disminución del apetito en los pacientes tratados con TZP, mientras que el riesgo de hiperglucemia disminuyó en los pacientes tratados con TZP frente a placebo.

Eventos adversos de especial interés

○ Eventos adversos gastrointestinales

De manera análoga a los fármacos aGLP-1, las alteraciones GI, principalmente náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento son los EA más frecuentes de TZP, siendo estos generalmente leves y de corta duración.

Se observaron en el 40,1% de los pacientes con TZP frente al 20,4% con placebo. Se observó un aumento de la notificación de los EA GI en los grupos de TZP de manera dosis-dependiente, no observándose diferencias en la notificación de los EA GI graves con la dosis ni frente a placebo.

La notificación de náuseas, vómitos y diarrea en los pacientes tratados con TZP fue mayor durante la escalada de dosis inicial.

La frecuencia de efectos GI en los ensayos clínicos fue similar con TZP 5 mg que con SEMA 1 mg y DULA 0,75 mg (esta última comparación de uno de los estudios en población japonesa, GPGO), mientras que fue mayor para las dosis de TZP de 10 y 15 mg.

○ Alteraciones renales

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en los cambios en la filtración glomerular de los pacientes tratados con TZP respecto a los tratados con placebo. Hubo un mayor porcentaje de pacientes que notificaron más de un EA renal en los pacientes tratados con TZP (1,1%) que en los tratados con placebo (0,4%), sin observarse un efecto dosis-dependiente.

El perfil de seguridad descrito en población con insuficiencia renal (TFG <60ml/min/1,73 m²) fue similar al descrito para población global.

○ Seguridad pancreática

En el total de estudios con TZP tanto en los grupos de TZP como en el grupo comparador, alrededor de un 0,2% de los pacientes desarrollaron pancreatitis. No hubo diferencias con la dosis de TZP.

Se notificó una elevación de las enzimas pancreáticas (lipasa, amilasa) con el tratamiento con TZP, de manera similar al perfil de seguridad conocido para los fármacos aGLP-1.

○ Seguridad tiroidea

Se describió un aumento de los niveles plasmáticos de calcitonina, de manera dosis-dependiente, frente a los comparadores (TZP 5 mg 0,53%, TZP 10 mg 0,65%, TZP 15 mg 0,93%, comparadores 0,22%). 27 del total de 36 EA notificados fueron leves, siendo el resto de intensidad moderada. Los niveles de calcitonina aumentaron durante el periodo de exposición a TZP y volvieron al nivel basal tras suspender el tratamiento. Este efecto no se observó para SEMA ni ha sido observado previamente para otros aGLP 1.

○ Hipoglucemia

El riesgo de hipoglucemia fue bajo con TZP, aumentando con la dosis.

En los estudios frente a placebo, el riesgo de hipoglucemia grave aumentó cuando se utilizó TZP en combinación con insulina.

Frente a SEMA, se notificaron más casos de hipoglucemia grave con TZP en pacientes tratados con MET como terapia basal (TZP 5 mg 0,85%, TZP 10 mg 0,21%, TZP 15 mg 1,70%, SEMA 1 mg 0,43%). Esto ocurrió de manera similar con DULA en uno de los estudios fase 3 en población japonesa (GPGO).

Frente a IDEG (terapia basal MET±iSGLT-2), no hubo diferencias en la aparición de episodios de hipoglucemia grave (0,28% para TZP 15 mg y 0% para el resto de grupos).

Frente a IGLAR (terapia basal ±MET±SU±iSGLT-2), también se describió una aparición similar de episodios de hipoglucemia grave (0,30% para TZP 5 mg, 0% para TZP 10 mg, 0,83% para TZP 15 mg y 1,10% para IGLAR). Debido al pequeño número de episodios, no es posible concluir un mayor riesgo de hipoglucemia grave cuando los pacientes estaban tratados con SU.

○ Alteraciones hepatobiliares

Hubo una mayor notificación de alteraciones hepáticas para TZP de manera dosis-dependiente frente al resto de comparadores, principalmente debido a complicaciones biliares (colecistitis), aunque poco frecuentes. No se notificaron casos de colecistitis grave.



○ Neoplasias

No se describió un mayor riesgo de neoplasias con TZP, ni se identificaron casos de cáncer medular de tiroides. Sin embargo, se considera que el tiempo de seguimiento durante los ensayos clínicos es insuficiente para evaluar si existe una asociación. Los aumentos descritos en los niveles de calcitonina, y los datos preclínicos disponibles que muestran una proliferación de células C en el tiroides, hacen que los tumores de células C se consideren un riesgo potencial (descrito en el plan de gestión de riesgos), en seguimiento post comercialización. Asimismo, se incluyó el riesgo de tumores pancreáticos como un riesgo potencial.

○ Retinopatía diabética

Se excluyeron de los estudios clínicos con TZP a los pacientes con riesgo de complicaciones de retinopatía diabética (antecedentes de retinopatía proliferativa diabética, maculopatía diabética o retinopatía diabética no proliferativa que requirió tratamiento). En el total de estudios fase 3, se describió un empeoramiento de los resultados de examinación ocular en 18 (0,35%) pacientes en tratamiento con TZP respecto al 0,22% en el grupo de los comparadores. Existe un estudio dedicado para evaluar el efecto de TZP en la progresión de la retinopatía diabética en marcha (SURPASS_CVOT) del que se extraerán resultados para caracterizar el riesgo de una manera más adecuada.

○ Depresión mayor/comportamiento o ideas suicidas

Debido a que la ingesta de alimentos es un comportamiento compensatorio a corto plazo en algunos pacientes y a que TZP puede producir pérdida de apetito, náuseas y vómitos, el riesgo de que pudiera empeorar o precipitar episodios de depresión en pacientes con predisposición se consideró un EA de interés.

En el conjunto de datos para evaluar el efecto de la dosis sobre la seguridad se describió un mayor número de EA relacionados con la depresión en la dosis de TZP 15 mg en comparación con las dosis de TZP 5 y 10 mg, aunque no se describió un mayor número de EA de depresión en TZP respecto a placebo,

○ Reacciones de hipersensibilidad y en el lugar de inyección

No se observaron reacciones anafilácticas. Hubo una mayor notificación de reacciones de hipersensibilidad con TZP (3,2%) frente a placebo (1,7%).

Hubo una mayor notificación de reacciones en el lugar de inyección, leves o moderadas, con TZP respecto a placebo (3,2% frente al 0,4%, respectivamente), apareciendo un 78,4% más de 6 horas después de la administración y un 34,3% entre las 24 horas y 14 días post-administración.

○ Inmunogenicidad

De acuerdo a las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos contra el fármaco (ADA) tras el tratamiento con TZP. Aproximadamente la mitad de los pacientes (50,6%) incluidos en los estudios fase 3 desarrollaron ADA, siendo la mayoría de ellos (72,3%) persistentes. Se describió una tendencia a una disminución del aclaramiento en los pacientes con anticuerpos positivos, y no es posible excluir una disminución del efecto en los pacientes que desarrollaron anticuerpos, aunque no se consideró clínicamente relevante. Menos de un 4% de los pacientes desarrolló anticuerpos neutralizantes.

Un análisis posterior de los resultados mostró que el 85% de los pacientes que desarrollaron reacciones de hipersensibilidad tenían anticuerpos ADA positivos.

○ Seguridad cardiovascular

Se realizó un metaanálisis de seguridad cardiovascular (CV) con los datos obtenidos en los estudios fase 2 y 3, incluyendo los datos obtenidos de pacientes de alto riesgo en el estudio SURPASS-4, para excluir un aumento de riesgo CV con TZP. La variable principal fue el tiempo hasta la aparición de un evento CV mayor MACE-4 (muerte de origen cardiovascular, ictus no mortal, infarto de miocardio no mortal u hospitalización por angina de pecho inestable). La adjudicación de eventos se confirmó por un comité central independiente.

Un total de 142 pacientes (72 en el grupo TZP y 70 en el grupo comparador) sufrieron un evento CV mayor (MACE-4). Los resultados descartan un aumento del riesgo CV asociado a TZP, al encontrarse el límite superior del intervalo de confianza por debajo de 1,3 [HR=0,88 (IC 95% 0,61; 1,26) según los eventos asignados por el investigador y HR=0,80 (IC 95% 0,57; 1,11) según los eventos confirmados por el comité central]. Los resultados de las variables que forman parte de los eventos MACE por separado (confirmados por el comité independiente) fueron para la muerte cardiovascular HR=0,90 (IC 95% 0,50; 1,61), para infarto de miocardio no mortal HR= 0,76 (IC 95% 0,45; 1,28), para ictus no mortal HR=0,81 (IC 95% 0,39; 1,68) y para hospitalización por angina de pecho inestable HR=0,46 (IC95% 0,15; 1,41). Los resultados del análisis de sensibilidad de la variable MACE-3 fueron consistentes con los resultados de la variable principal.

En la actualidad hay un ensayo clínico en marcha (SURPASS-CVOT) para evaluar la seguridad CV (variable principal MACE-3) y los beneficios CV potenciales de TZP, en comparación con DULA. Se espera incluir 12.500 pacientes con antecedentes de enfermedad CV y un seguimiento medio de 4 años. Los resultados se esperan para 2025.

Poblaciones especiales

Hubo una notificación similar de EA en todos los grupos de edad (<65 años, 65-74 años y ≥75 años), aunque la notificación de EA graves y abandonos por el tratamiento por EA aumentó con la edad, principalmente debidos estos últimos a una mayor notificación de EA GI. La experiencia en pacientes de edad ≥85 años es muy limitada.

En población con insuficiencia renal no se encontraron EA inesperados o un empeoramiento de la función renal.

No se dispone de datos en pacientes con enfermedades gastrointestinales.

No se dispone de datos de seguridad en población con IMC<23 kg/m² y la experiencia es muy limitada en pacientes con IMC entre 23-25 kg/m².

Valoración del beneficio clínico

Las características basales de la población incluida en los ensayos clínicos fueron variables, con una edad media de 54-64 años y una duración media de la enfermedad que varió desde los 4,7 años en el estudio en monoterapia frente a placebo, hasta los 8-13 años en los pacientes previamente tratados con uno o más antidiabéticos. Los pacientes presentaron una HbA1c basal media de entre 7,94% y 8,52% y un IMC medio elevado, de entre 31,9 y 34,2 kg/m².

Los estudios demostraron una reducción de los valores de HbA1c para las tres dosis, sin un marcado efecto dosis-dependiente (en algunos casos, no se detectan diferencias al solaparse los intervalos de confianza). Los resultados frente a placebo muestran diferencias clínicamente relevantes de HbA1c medias alrededor del 2% en los pacientes en monoterapia y entre el 1,3%-1,65% en los pacientes tratados con IGLAR±MET.

TZP (a las dosis de 5, 10 y 15 mg) demostró ser estadísticamente superior a SEMA 1 mg sc, IDEG (dosis ajustada para glucemia basal <90 mg/dl) e IGLAR (dosis ajustada para glucemia basal <100 mg/dl) en la reducción del valor de HbA1c. No obstante, las diferencias de TZP 5 mg frente a SEMA 1 mg fueron inferiores a la diferencia mínima aceptada como clínicamente relevante (cambio en HbA1c >0,3%), y las diferencias de TZP 10 mg frente a SEMA 1 mg se encuentran en

el límite de la relevancia clínica, al ser el límite inferior del intervalo de confianza menor al 0,3% (12). En el caso de TZP 5 mg, la diferencia respecto SEMA 1 mg fue de -0,15% (IC95% -0,28%; 0,03%), mientras que la diferencia para TZP 10 mg fue del 0,39% (IC95% -0,51%, -0,26%).

TZP ha demostrado ser eficaz en la reducción del peso de manera dosis-dependiente, frente a placebo (entre 6-12 kg de media de reducción) y frente a los comparadores activos. Frente a IDEG e IGLAR, TZP redujo el peso de una manera dosis-dependiente entre 10-15 kg de media. Frente a SEMA 1 mg, las reducciones de peso fueron estadísticamente significativas, aunque la relevancia clínica de la diferencia con las dosis de 5 y 10 mg es de difícil interpretación (1,9 kg IC95% [-2,8;-1,0] y -3,6 kg IC95% [-4,5;-2,7], respectivamente), dado que es menor a una reducción del 5%, umbral mínimo establecido como clínicamente relevante para la pérdida de peso (peso medio de la población a nivel basal ~90-95 kg). Además, se debe considerar que el diseño abierto del estudio afecta a la evaluación de eficacia para la reducción de peso (puede afectar a la adherencia a medidas farmacológicas o no farmacológicas, o facilitar la introducción de sesgos). La proporción de pacientes que redujeron el peso $\geq 5\%$ fue superior para TZP 5 mg (65,3%), TZP 10 mg (76,2%) y TZP 15 mg (79,7%) en comparación con SEMA 1 mg (54,0%). En general se observaron reducciones en el peso corporal independientemente de la terapia concomitante con SU o insulina, que promueven el aumento de peso.

El perfil de seguridad es similar al conocido previamente para los aGLP-1, siendo los EA gastrointestinales los más frecuentes. Los resultados disponibles hasta el momento de seguridad CV muestran que TZP no tiene un efecto negativo sobre la aparición de eventos CV mayores, sin embargo, no permiten concluir ningún beneficio CV (estudio SURPASS_CVOT). Los datos disponibles hasta el momento tampoco permiten descartar el riesgo de tumores de células C tiroideas o riesgo de retinopatía diabética.

Discusión

Tirzepatida (Mounjaro®) está autorizada para el tratamiento de adultos con DM2 no suficientemente controlada con dieta y ejercicio, tanto en monoterapia cuando MET no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicación, como en asociación con otros medicamentos empleados en el tratamiento de la diabetes (9).

Para poder posicionar a TZP en el tratamiento actual de la DM2 es necesario considerar su perfil de eficacia y de seguridad, sus resultados sobre la morbi-mortalidad asociada a la DM y su seguridad a largo plazo, además de factores dependientes del paciente, como edad, presencia de comorbilidades asociadas, el grado de control previo y la presencia o no de otros tratamientos concomitantes.

TZP es un agonista dual de los receptores polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y GLP-1 de acción prolongada, que se administra por vía subcutánea semanalmente.

La eficacia de TZP 5 mg, 10 mg y 15 mg se ha evaluado en 5 ensayos clínicos tanto en monoterapia como en terapia combinada con uno o más tratamientos (con MET, SU, iSGLT-2 y/o insulina). En 2 de estos estudios, TZP se comparó frente a placebo y en los otros 3 frente a SEMA 1 mg e insulina basal (IDEG e IGLAR). No se han llevado a cabo estudios que comparen TZP frente a SU, a iSGLT-2 ni a IDPP-4. Tampoco estudios en combinación con IDPP-4, ya que el mecanismo de acción de estos y de TZP es a través del efecto incretina.

La población incluida en los estudios fue representativa de la población diana (edad media de 54-64 años, y una duración media de la enfermedad entre 5-13 años, y HbA1c basal media de entre 7,94% y 8,52%). La mayoría de los pacientes presentaban sobrepeso u obesidad, con un IMC medio mayor a 31,9 kg/m² en los estudios pivotaes. Los datos en pacientes con IMC < 25 kg/m² son muy limitados. No se dispone de datos en pacientes con IMC < 23 kg/m².

No se limitó la participación en los estudios en función de la edad, incluyéndose más de 2.000 pacientes ≥ 65 años (1.314 de los cuales fueron tratados con TZP), aunque la experiencia en pacientes mayores de 85 años es muy limitada (13 pacientes incluidos). Únicamente un estudio incluyó a pacientes con insuficiencia renal grave, con un total de 16 pacientes tratados con TZP con TFGe <30 ml/min/1,73 m².

La variable principal de eficacia en los estudios pivotaes fue el cambio en HbA1c con respecto al valor basal (variable subrogada, aceptada para la evaluación de medicamentos para el tratamiento de la DM). La pérdida de peso fue variable secundaria clave.

Los estudios demostraron que el tratamiento con TZP a dosis de 5, 10 y 15 mg/semanales mejora el control glucémico, en términos de reducción en HbA1c, tras 40 o 52 semanas de tratamiento. Los estudios demostraron una reducción de los valores de HbA1c para las tres dosis, sin un marcado efecto dosis-dependiente. Los resultados frente a placebo muestran diferencias estadísticamente significativas alrededor del 2% de HbA1c en los pacientes en monoterapia y entre el 1,3%-1,65% en los pacientes tratados con IGLAR±MET, lo que se considera una mejora clínicamente relevante. No se ha evaluado la eficacia de TZP en monoterapia frente a comparadores activos.

A pesar de disponer de datos en monoterapia frente a placebo, TZP no debería considerarse la alternativa de elección en pacientes insuficientemente controlados con dieta y ejercicio que no toleren o presenten contraindicación a MET, ya que existen otras alternativas con mayor experiencia de uso y una seguridad a largo plazo más conocida.

Todas las dosis de TZP estudiadas fueron estadísticamente superiores a los comparadores activos (SEMA 1 mg, IDEG, IGLAR) en cuanto al cambio en los valores de HbA1c. Frente a IGLAR e IDEG se observaron diferencias medias entre 0,6-1,1% de HbA1c. Las diferencias de TZP 5 y 10 mg frente a SEMA 1 mg fueron inferiores a la diferencia mínima aceptada como clínicamente relevante (cambio en HbA1c >0,3%), y las diferencias de TZP 10 mg frente a SEMA 1 mg se encuentran en el límite de la relevancia clínica, al ser el límite inferior del intervalo de confianza menor al 0,3% (13). Hubo un mayor número de respondedores (que alcanzaron valores de Hb glicosilada <7%, ≤6,5% y <5% para las dosis de TZP 10 y 15 mg frente a SEMA 1 mg, sin embargo, no se disponen de referencias para poder determinar la relevancia clínica de la diferencia en el número de respondedores.

En cuanto a la pérdida de peso (variable secundaria clave), todas las dosis de TZP fueron estadísticamente superiores a placebo y a los comparadores activos (SEMA 1 mg, IDEG e IGLAR). Se observaron reducciones en el peso corporal independientemente de la terapia concomitante con SU o insulina, que promueven el aumento de peso. Los cambios medios en el peso corporal variaron de -5,4 kg a -7,6 kg (TZP 5 mg), -7,0 kg a -9,6 kg (TZP 10 mg) y -7,8 kg a -11,3 kg (TZP 15 mg). Se observaron disminuciones constantes en el peso que continuaron hasta el final del estudio. Por otro lado, la relevancia de las diferencias en las reducciones de peso con TZP 5 mg y 10 mg frente a SEMA 1 mg es de difícil interpretación, al contener el margen inferior del intervalo de confianza reducciones de peso que pueden ser inferiores al 5% (diferencia mínima considerada relevante). Además, no es posible descartar sesgos en la evaluación de la reducción de peso debido al diseño abierto del estudio. La proporción de pacientes que redujeron el peso ≥5% fue superior para TZP 5 mg (65,3%), TZP 10 mg (76,2%) y TZP 15 mg (79,7%) frente a SEMA 1 mg (54,0%). En contraste con el beneficio glucémico, sí hubo una relación dosis-respuesta para la pérdida de peso.

Si bien desde el punto de vista regulatorio, el comparador SEMA 1 mg fue aceptable, dado que era la dosis máxima autorizada para el tratamiento de la DM2 en el momento de realización de los ensayos clínicos, los resultados discutidos del estudio comparado frente a SEMA inducen a pensar que las diferencias encontradas de TZP 10 mg y TZP 15 mg con SEMA 1 mg podrían deberse a que no se han comparado dosis equipotentes del fármaco, siendo las dosis de TZP superiores a las autorizadas como antidiabéticos para otros aGLP-1, y similar a las autorizadas para el control del peso (la dosis de mantenimiento autorizada de SEMA para el control del peso es de 2,4 mg semanales) (14).

Durante la evaluación por el CHMP (10) se consideró que la pérdida de peso podría representar un efecto indeseado en algunos pacientes. Para valorar esta posibilidad se solicitó un análisis post-hoc en el subgrupo de pacientes con un IMC entre 23 y 24,9 kg/m² (de los estudios SURPASS 1 y 5), en los que se demostró una eficacia mantenida y sin problemas de seguridad significativos. Al final del estudio, un total de nueve pacientes de los estudios SURPASS 1, SURPASS 5 y GPGO, que incluyeron al inicio un total de siete pacientes con IMC ≥23 y <25 kg/m² tuvieron un IMC ≤18,5 kg/m² al final del estudio (semana 40 y semana 52), lo que se consideró un número bajo. Los resultados no supusieron hallazgos que

pudieran suponer un riesgo en los pacientes con un IMC ≤ 23 kg/m², por lo que la utilización de TZP no está restringida por IMC.

Los resultados de las variables secundarias apoyaron los resultados de la variable principal (control de glucemias, control del perfil lipídico). La relevancia clínica de los resultados comunicados por el paciente (PROs) frente a los comparadores activos es difícil de establecer, debido al diseño abierto de los estudios. TZP condujo a mejoras en las puntuaciones de las escalas frente a placebo, especialmente para las dosis más altas.

Conclusión

La elección del tratamiento antidiabético, dentro de las alternativas disponibles entre las que se encuentra TZP, vendrá determinado por la necesidad en la reducción de HbA_{1c}, las comorbilidades del paciente y por el perfil de seguridad de cada una de ellas, entre otros factores.

TZP, un agonista de los receptores GIP y GLP-1, presenta un perfil de seguridad similar al conocido para el grupo de fármacos pertenecientes a los aGLP-1. El perfil de seguridad y tolerabilidad de tirzepatida se caracterizó durante un máximo de 104 semanas y se considera aceptable, aunque la seguridad a largo plazo de este nuevo mecanismo de acción a través de la activación del receptor GIP se desconoce.

TZP demostró superioridad en el control glucémico y en la pérdida de peso en comparación con placebo, SEMA 1mg e insulina basal, aunque las diferencias entre TZP 5 y SEMA 1 mg no se consideran clínicamente relevantes, y entre TZP 10 mg y SEMA 1 mg se encuentran en el límite de la relevancia clínica. Los estudios demostraron una reducción de los valores de HbA_{1c} para las tres dosis estudiadas, sin un marcado efecto dosis-dependiente. Adicionalmente, se observaron disminuciones constantes en el peso que continuaron hasta el final del estudio. En contraste con el beneficio glucémico, sí se encontró una relación dosis-respuesta para la pérdida de peso.

La eficacia de tirzepatida no se vio afectada por la edad, el sexo, la raza, la etnia o la región, el IMC al inicio del ensayo, la HbA_{1c}, la duración de la diabetes ni el nivel de deterioro de la función renal. La mayoría de los pacientes incluidos en los estudios tenían un IMC en el rango de sobrepeso y principalmente en el rango obesidad. No se dispone de datos en pacientes con un IMC < 23 kg/m², y los datos en pacientes con insuficiencia hepática y renal son limitados. Hasta la fecha no se dispone de datos robustos para poder extraer conclusiones acerca de la eficacia y seguridad de TZP en pacientes con antecedentes de retinopatía diabética, ni en pacientes con IMC dentro del rango de normalidad, aunque la evaluación determinó que el riesgo de pérdida de peso como efecto indeseado es bajo.

Los resultados de seguridad muestran un perfil comparable al conocido previamente para los aGLP-1, siendo los EA GI los más frecuentes y los que en mayor medida ocasionaron la discontinuación del tratamiento. Estos EA fueron además dosis-dependientes. Se ha descrito un aumento de calcitonina en los pacientes tratados con TZP, aunque se desconocen sus efectos a largo plazo. Teniendo en cuenta que la duración de los estudios se considera insuficiente para descartar el riesgo de tumores de células C tiroideos, se encuentra en seguimiento post-comercialización. Con respecto al riesgo de retinopatía diabética, no es posible caracterizar adecuadamente el riesgo al excluir a los pacientes con antecedentes de enfermedad ocular de los ensayos clínicos. Los resultados del estudio SURPASS_CVOT darán más información si el riesgo es atribuible al medicamento.

Los datos disponibles hasta el momento de seguridad CV muestran que TZP no tiene un efecto negativo sobre la aparición de MACE-4, sin embargo, no es posible concluir o evaluar beneficios CV potenciales. Está actualmente en marcha un estudio de seguridad CV comparado con DULA (estudio SURPASS_CVOT) que podrá esclarecer si es posible concluir beneficios CV para TZP. En definitiva, el perfil de seguridad de TZP se considera consistente con el conocido para los aGLP-1, no obstante, no se dispone de resultados que permitan concluir beneficios CV.

En base a los resultados disponibles de eficacia y seguridad, en monoterapia, TZP no debería considerarse la alternativa de elección, ya que existen otras alternativas con mayor experiencia de uso y una seguridad a largo plazo más conocida.

En combinación, TZP añadida a MET \pm otros ADO y/o insulina en combinación doble, triple, o cuádruple, se puede considerar una alternativa más a los otros aGLP-1, según la necesidad en la reducción de la HbA1c, objetivos relacionados con el peso corporal o perfil de seguridad esperable, teniendo en cuenta que TZP no dispone de datos beneficio CV, por lo que no supone una alternativa en pacientes en los que se busquen estos beneficios adicionales.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP), la Sociedad Española de Diabetes (SED), la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), la Federación Española de Diabetes (FEDE), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 7. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares							
Nombre	MOUNJARO solución inyectable en jeringa precargada	BYETTA solución inyectable en jeringa precargada	OZEMPIC solución inyectable en jeringa precargada	RYBELSUS comprimidos	VICTOZA solución inyectable en pluma precargada	LYXUMIA solución inyectable	TRULICITY solución inyectable en pluma precargada
Presentación	2.5, 5, 7.5, 10, 12.5 y 15 miligramos	5 y 10 microgramos	0.25, 0.5, 1 miligramos	3, 7 y 14 miligramos	6 mg/ml	10 y 20 microgramos	0.75 y 1.5 miligramos
Posología	5-15 mg 1 vez/semana	5-10 mcg <i>b.i.d.</i>	0.25-2 mg 1 vez/semana	3-14 mg <i>o.d.</i>	0.6-1.8 mg <i>o.d.</i>	10-20 mcg <i>o.d.</i>	0.75-4.5 mg 1 vez/semana
Indicación aprobada en FT o no	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Efectos adversos	<i>Perfil de seguridad comparable y conocido, ver discusión en el IPT.</i>						
Conveniencia**	---	Mayor número de administraciones (<i>bid</i>)	---	Vía oral	Mayor número de administraciones (<i>od</i>)	Mayor número de administraciones (<i>od</i>)	---

* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs tratamiento oral o subcutáneo, etc.

** Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia o eficiencia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.

Referencias

1. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. International Diabetes Federation. Disponible en: [IDF Diabetes Atlas 2021 | IDF Diabetes Atlas](#) (Acceso: Noviembre 2022).
2. Tendencias de Salud en España. Encuesta Europea de Salud en España 2020. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/EncuestaEuropea2020/EESE2020_inf_evol_princip_result.pdf (Acceso: diciembre 2022).
3. World Health Organization. Global report on Diabetes. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf?sequence=1. (Acceso: noviembre 2022).
4. F. Arrieta, J. Pedro-Botet, P. Iglesias, et al. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular: actualización de las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Diabetes y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes (SED, 2021). Clínica e Investigación en Arteriosclerosis. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.05.002>
5. Carrillo L, Sanz N, et al. Algoritmo sobre Cambios en el Estilo de Vida en diabetes tipo 2 de la redGDPS. Disponible en: <https://www.redgdps.org/algoritmo-sobre-cambios-en-el-estilo-de-vida-en-diabetes-tipo-2/>
6. Davies MJ, Aroda VR, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 1 November 2022; 45 (11): 2753–2786. <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>
7. Standards of Medical Care in Diabetes- 2023 Abridged for Primary Care Providers. American Diabetes Association. Clin Diabetes cd23as01. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/cd23-as01>
8. Mata Cases M, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Ezkurra Loiola P, Franch Nadal J, García Soidán FJ. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. Diabetes Práctica. 2020;11:41-76. Disponible en: <https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-2020>
9. Ficha Técnica de Mounjaro®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_es.pdf (Acceso: enero 2023).
10. EPAR de Mounjaro ®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mounjaro-epar-public-assessment-report_en.pdf (Acceso: enero 2023).
11. 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 Jan;12(1):143-157.
12. Draft guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2018. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 2
13. Food and Drug Administration. Mounjaro Full Prescribing Information. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215866s000lbl.pdf (Acceso: Enero 2023).
14. Ficha Técnica de Wegovy®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_es.pdf (Acceso: septiembre 2023).
15. Reflection paper on assessment of cardiovascular safety profile of medicinal products. EMA/CHMP/50549/2015. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-assessment-cardiovascular-safety-profile-medicinal-products_en.pdf (Acceso: noviembre 2022).
16. Pfeffer M et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2015;373:2247-57.
17. Holman RR et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017;377:1228-39.
18. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019 Aug 29;381(9):841-851.
19. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844.
20. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. 2016. N Eng J Med 375:4: (311-322).
21. Gerstein H. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019; 394:121-30.

