



Ebaluazio txosten osoa:

<http://www.euskadi.eus/eusko-jaurilaritza/cevime/>


TIRZEPATIDA 2 motako DMan

Ez da arGLP-1ak baino hobea

Izen komertziala eta aurkezpenak:

▼ MOUNJARO®

2,5 mg edo 5 mg/dosi; KwikPen, disoluzio injektagarria aurrez kargatutako luman (2,4 ml, 4 dosi) (271 €)

▼ MOUNJARO®

7,5 mg edo 10 mg/dosi; KwikPen, disoluzio injektagarria aurrez kargatutako luman (2,4 ml, 4 dosi) (358,71 €) (ELI LILLY)

Nahitaez deklaratu beharreko eszipientea

Sodio hidrogenofosfato heptahidratoa, sodio kloruroa, glizerola (E-422), alkohol benzilikoa

Medikamentua dispentsatzeko baldintzak:

Mediku-errezeta. Ez dago finantzatuta Osasun Sistema Nazionalean.

Merkaturatze-data

2024ko uztailaren 1a

Ebaluazio-data:

2024ko abendua

Baimentze-prozedura:

Zentralizatua

Tirzepatida (TZP) hipogluzemiatzaile bat da; glukagoiaren antzeko 1 peptidoaren hartzailearen (arGLP-1) eta glukosaren mendeko polipeptido intsulintropikoaren (GIP) hartzaileen agonista duala da; astero jartzen da, larruazalpetik. DM2a tratatzeko baimendu da, zehazki dietaren eta jarduera fisikoaren bidez behar adina kontrolatuta ez duten helduak tratatzeko; monoterapiaren eman daiteke, metformina (intolerantziagatik edo kontraindikazioagatik) egokia ez denean, edo diabeteserako beste sendagai batzuekin batera. Hauek dira mantentze-dosi gomendatuak: 5 mg, 10 mg eta 15 mg (ez dago merkatuan). Gaur egun, medikamentua ez dago finantzatuta, inongo indikaziotarako (pisua murrizteko eta kontrolatzeko ere baimenduta dago).

TZParen eraginkortasuna (5, 10 eta 15 mg) 3. faseko bost saiakuntza klinikotan ebaluatu da, plazeboarekin, intsulinekin eta semaglutidarekin alderatuta. arGLP-1ei dagokienez, 10 eta 15 mg-ko TZP dosiak larruazalpeko 1 mg-ko semaglutida baino eraginkorragoak izan ziren HbA1c-aren eta pisuaren murrizketan; 5 mg-ko dosiak, ordea, ez zuen garrantzi klinikorik lortu, eta 10 mg-koa ozta-ozta iritsi zen garrantzi klinikoaren mugara. Beste saiakuntza batean, TZPa dulaglutida 0,75 mg baino hobea izan zen. Azterketa horiek mugatuak dira, eta horrek mesede egiten dio TZPari, ez baita alderatu dosi handiagoekin: semaglutidarenak (2 mg) eta dulaglutidarenak (4,5 mg artekoak). Orain arteko emaitzek ez dute erakusten TZPak onura dakarkionik sistema kardiobaskularrari edo giltzurruneri; arGLP-1 batzuek (liraglutida eta dulaglutida) bai, ordea.

Badirudi segurtasun-profila arGLP-1ek dutenaren antzekoa dela; urdail-hesteetakoak dira eragin kaltegarri ohikoenak. arGLP-1ek ez bezala, TZPak kaltzitonina-mailak igoarazten ditu; hala ere, ez dakigu zer ondorio izango dituen epe luzera. GMI < 23 kg/m², giltzurrun- edo gibel-gutxiegitasun larria eta ≥ 75 urte dituzten pazienteen kasuan, datuak urriak dira.

Horregatik guztiagatik, eskuragarri dagoen informazioaren arabera, ez dakar hobekuntza terapeutikorik DM2aren tratamenduan.

Sendagai berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozainketako Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEren bitartez, edo Internet bidez, helbide honetan: <https://www.notifiraRAM.es>

Hobekuntza terapeutiko handia

Hobekuntza terapeutiko apala

Ona da egoera konkretuetarako

EZ DAKAR HOBKUNTZA TERAPEUTIKORIK

Ezin da balioetsi: informazio urriegia

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Karmele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Leire Gil, Arantza Hernández, Josu Ibarra, Ixasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Isabel Porras, María Prieto, Guadalupe Rivero, Laura de la Rosa.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien eskumen dago web orrian edo eska daiteke lehen mailako Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@euskadi.eus

Ebaluazio honetan Andaluzia, Gaztela eta Leon, Nafarroa eta Euskadiko Medikamentu Berrien Ebaluazio Batzordeak parte hartu dute. Hemen aurkeztzen den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen guztia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoaren arabera.

Erabat debekaturik dago dokumentu hau promozio helburuetarako erabiltzea.

INDIKAZIOA ETA POSOLOGIA

Tirzepatida (TZP) baimenduta dago (finantzaketarik gabe) behar bezala kontrolatu gabeko 2 motako diabetes mellitusa (DM2) duten helduak tratatzeko, dietari eta ariketa fisikoari lotuta: monoterapiari, metformina (intolerantziagatik edo kontraindikazioengatik) egokitzat jotzen ez denean, edo diabetesa tratatzeko beste sendagai batzuekin batera.

Larruazalpetik ematen da, astean behin (sabelaldean, izerrean edo besoaren goiko aldean); astean 2,5 mg hartuz hasten da. Lau aste igarota, astean 5 mg-ra igo behar da, eta dosia 4 astez behin handituz joan daiteke (2,5 mg/asteko tartetean), astean 15 mg hartu arte, gehienez ere. Hauek dira mantentze-dosi gomendatuak: 5, 10 eta 15 mg (ez dago merkatuan).

TZPa sulfonilurearen edo intsulinarekin bidezko aurretiko tratamendu bati gehituz gero, azken horien dosia jaisteko aukera azter daiteke, hipogluzemia-arriskua murrizteko. Ez da gomendatzen haurdunaldian erabiltzea. Arreta berezia izan pankreatitis edo giltzurrun- zein gibel-gutxiegitasun larria duten pazienteekin.

EKINTZA-MEKANISMOA

TZPa iraupen luzeko agonista duala da: glukagoiaren antzeko 1 peptidoaren hartzaileei (arGLP-1) eta glukosaren mendeko polipeptido intsulintropikoaren hartzaileei (GIP) eragiten die.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA

TZParen eraginkortasuna 3. faseko 5 ausazko saiakuntza klinikotan (ASK) ebaluatu zen (SURPASS 1-5). Parte-hartzaileen batez besteko adina 54,1 eta 63,6 urte artekoa zen, eta 32 eta 34 kg/m² arteko GMIa zuten. Guztien % 45 emakumeak ziren. Haietatik, soilik % 0,2 ziren 85 urtekoak eta % 5,1 75 urtekoak. SURPASS 1 eta 5 saiakuntzek (itsu bikoitzekoak) TZPa plazeboa baino hobea zela frogatzea izan zuten helburu; SURPASS 2, 3 eta 4 (diseinu irekikoak), berriz, konparatzaile aktibo parenteral baten aldean ez zirela okerragoak eta hobeak zirela frogatzeko egin ziren (ikus taula). HbA1c-ak oinarritzko balioarekin alderatuta izandako aldaketa izan zen aldagai nagusia; aldagai sekundario batzuk zehaztu ziren, hala nola gorputz-pisuan (funtsezko aldagaia), profil lipidikoan eta bizi-kalitatean izandako aldaketak, besteak beste. Ez dago ASKen emaitzarik sistema kardiobaskularrak edo giltzurrunetako balizko onurak frogatzeko (SURPASS_CVOT saiakuntza dago abian, dulaglutidarekin (DULArekin) alderatzeko, onura kardiobaskularrak ebaluatzearen).

	Surpass-1 (n = 478)	Surpass-2 (n = 1878)	Surpass-3 (n=1437)	Surpass-4 (n=1995)	Surpass-5 (n = 475)
Características					
Oinarri-medikazioa	Biziera	MET	MET ± iSGLT-2	1-3 AAD	IGLAR ± MET
Jarraipena	40 aste	40 aste	52 aste	52-104 (E) aste	40 aste
DM2aren batez besteko iraunaldia	4,7 urte	8,6 urte	8,4 urte	11,8 urte	13,3 urte
Konparatzailea	Plazeboa	SEsc 1mg	IDEG	IGLAR	Plazeboa
HbA1c basala (%)	7,94 ± 0,87	8,28 ± 1,03	8,17 ± 0,91	8,52 ± 0,88	8,31 ± 0,85
GMI (kg/m ²)	31,9 ± 6,59	34,2 ± 6,93	33,5 ± 6,06	32,6 ± 5,54	33,4 ± 6,06
HbA1c basalaren eta amaierakoaren arteko aldea (%) §					
Aldagai nagusia					
TZP 5 mg	-1,75 #	-2,01 #	-1,85 #	-2,11 #	-2,11 #
TZP 10 mg	-1,71 #	-2,24 #	-2,01 #	-2,30 #	-2,40 #
TZP 15 mg	-1,69 #	-2,30 #	-2,14 #	-2,41 #	-2,34 #
Konparatzailea	-0,09	-1,86 #	-1,25 #	-1,39 #	-0,86 #
Pisu basalen eta amaierakoaren arteko aldea (kg) §					
Funtsezko aldagai sekundarioa					
TZP 5 mg	-6,3 #	-7,6 #	-7,0 #	-6,4 #	-5,4 #
TZP 10 mg	-7,0 #	-9,3 #	-9,0 #	-8,9 #	-7,5 #
TZP 15 mg	-7,8 #	-11,2 #	-11,3 #	-10,6 #	-8,8 #
Konparatzailea	-1,0	-5,7 #	1,9 #	1,7 #	1,6 †

AAD: aho bidezko antidiabetikoa; **IDEG:** degludec intsulina; **HbA1c:** hemoglobina glikosilatua; **IGLAR:** glargina intsulina; **MET:** metformina; **SEsc 1 mg:** larruazalpetik semaglutida 1mg; **TZP:** tirzepatida; (§) Tratamenduaren erregimen gisa ebaluatutako eraginkortasuna, sendagaiarekiko atxikidura edo erreskateko terapia antihipergluzemiatzailea gorabehera; (#) p < 0,001; (†) p < 0,01; (E) Aldagai nagusia 52 aste igarota neurtu zen, baina ikerketak 104. astera arte jarraitu zuten.

Ikerlanek erakutsi zuten HbA1c-aren balioak jaitsi egin zirela TZParen hiru dosiekin, dosi-mendeko efektu nabarmenik gabe. Pisu-galera etengabeak hauteman ziren azterketa hasi zenetik aurrera.

ArGLP-1ekiko alderaketari dagokionez, **SURPASS-2** saiakuntzan (ikerketa irekia, SEsc 1mg-rekin alderatzeko), TZP 5 mg estatistikoki hobea izan zen HbA1c-a murrizten, baina aldeak (-% 0,15) ez zuten garrantzi klinikorik lortu, HbA1c-aren murrizketa >% 0,3 izan behar baita halakotzat hartzeko. 10 eta 15 mg-ko TZP dosiekin alde handiagoak hauteman ziren (-% 0,39 eta -% 0,45, hurrenez hurren), eta 10 mg-ko dosia ozta-ozta iritsi zen garrantzi klinikoaren mugara. Ikerketa hori mugatua da, eta horrek mesede egiten dio TZPari, ez baita alderatu SEsc-aren 2 mg-ko dosiarekin.

3. faseko beste ASK bat dago, itsu bikoitzekoa, Japoniako 636 pazientearekin eginda (HbA1c basala: % 8,2; eta GMIa: 28 kg/m²); haietatik % 60k ez zuten inoiz jasoa diabetesaren aurkako tratamendurik. TZPa (5, 10 edo 15 mg) eta DULA 0,75 mg alderatzen ditu. 52 aste geroago, diferentzia hauek hauteman ziren TZParen eta

DULArekin: HbA1c-aren jaitsierari dagokionez, -% 1,1, -% 1,3 eta -% 1,5eko aldeak; eta pisuaren batez besteko aldaketari dagokionez, -5,2, -7,9 eta -10,1 kg-ko aldeak. Alde guztiak estatistikoki esanguratsuak izan ziren. Azterketa hori ere mugatua da, eta horrek mesede egiten dio TZPari, ez baita alderatu DULArekin dosi handiagoekin (4,5 mg artekoak).

Beste ASK batek —**SURPASS-6**, 52 astekoa eta diseinu irekikoa— TZPa (5, 10 edo 15 mg) lispro intsulinarekin alderatu zuen, biak IGLARekin batera emanda. Egiaztatu zen -% 0,98ko diferentzia dagoela HbA1c-aren murrizketan, TZParen alde (kohorte taldekaturatuta). Pisu-aldaketa -9,0 kg izan zen TZPa erabilita, eta +3,2 kg lispro intsulina baliatuta.

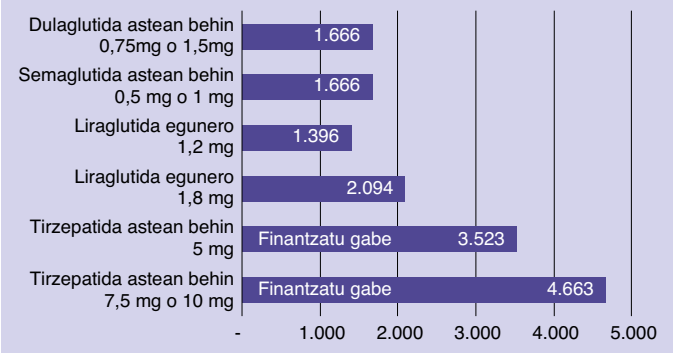
SEGURTASUNA

Eragin kaltegarri ohikoan urdail-hesteetakoak izan ziren. Hipogluzemia-arriskua txikia izan zen, baina areagotu egin zen beste hipogluzemiatzaile batzuekin batera emanda. Era berean, sarriak izan ziren hipersentikortasun-erreakzioak, zorabioak, hipotentsioa, ilea galtzea, nekea, injekzio-guneko erreakzioak, bihotz-maiztasuna handitzea eta pankreako entzimak zein kaltzitonina ugartzea. Gainera, pankreatitisak, kolelitiasi arinak eta giltzurrunetako eragin gehiago jakinarazi dira TZPa erabilita plazeboa emanda baino.

Arriskuak kudeatzeko planean, arrisku potentzial garrantzitsu hauek identifikatu dira: tiroideko minbizia (TZPak kaltzitonina-maila serikoak igoarazi zituen, eta horregatik ezin da baztertu epe luzerako arrisku potentziala), pankreako minbizia eta erretinopatia diabetikoa (nahiz eta ASKetan erretinopatia diabetikoaren konplikazioak izateko arriskua zuten pazienteak kanpo utzi ziren, emaitzek okerrera egin zuten begietako azterketetan). 2. eta 3. faseetako azterketetako datuekin egindako metaanálisi batek ez du erakutsi arrisku kardiobaskularra handitu denik TZPa emanda.

Interakzioak: Urdaila hustea atzeratzen duenez gero, ahotik hartzen diren medikamentuen xurgapena aldatu dezake. Tarte terapeutiko estuko sendagaiari arreta ematea gomendatzen da.

TRATAMENDUAREN KOSTUA URTEKO (€) - MANTENTZE-DOSIA



TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

DM2aren lehen maila farmakoterapeutikoa MET bidezko tratamendua da, honako hauei lotuta: biziera aldatzea, pisuaren % 5-10 galtzea eta ariketa fisikoa maiz egitea. Ohiko praktika klinikoa, modu mailakatuan eranstean dira farmakoak: horretarako, era individualizatzen hautatzen dira, kontuan izanik, batetik, zein diren paziente bakoitzaren ezaugarriak eta zein eboluzio-unetan dagoen haren gaixotasuna eta ea komorbiditatek duen lotuta, eta, bestetik, zein diren farmakoaren ezaugarriak eta haietako bakoitza finantzatzeko irizpideak.

TZPa ekintza dualeko mekanismoa (arGLP-1 eta GIP) duen hipogluzemiatzailea da, baina oraindik ez dira guztiz ezagutzen GIPen aktibazioarekin lotutako ondorioak. Ikusi da eraginkorra dela gluzemia kontrolatzeko plazeboarekin eta konparatzaile aktiboekin erkatuta (arGLP-1ak eta intsulinak); nolana ere, hautemandako aldeak mesede egin liezaizkete TZPari, ez baitira erabili arGLP-1en gehieneko dosiak. Nahiz eta DM2aren tratamenduaren helburu garrantzitsuetako bat konparatzaile aktiboekin erkatuta den, batez ere kardiobaskularrak, oraindik ez dago TZParen emaitzarik esparru horretan. Era berean, ez dago datu nahikorik jakiteko eraginkorra den GMI < 23 kg/m², adina ≥ 75 urte edo giltzurrun- zein gibel-gutxiegitasun larria duten pazienteen kasuan.

TZPak ez dakar hobekuntza terapeutikorik DM2aren tratamenduan. Pisua galtzeko helburuari erantzuteko, arGLP-1en alternatiba bat izan liteke, baina badira erabileria-espereintzia handiagoa duten eta epe luzera segurtasun-profil ezagunagoa duten beste botika batzuk, onura kardiobaskularrak eta giltzurrunetakoak erakutsi dituztenak. Ez dago finantzatuta.

Erreferentzia bibliografikoak hemen daude eskuragarri:
[Informe de Posicionamiento Terapéutico de tirzepatida \(Mounjaro®\) en diabetes mellitus tipo 2 \(aemps.gob.es\)](#)

Inagaki, N., Takeuchi, M., Oura, T., Imaoka, T., Seino, Y. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology 2022; 10(9), 623-633.

Rosenstock, J., Frías, J. P., Rodbard, H. W., Tofé, S., Sears, E., Huh, R., ... & Patel, H. Tirzepatide vs insulin lispro added to basal insulin in type 2 diabetes: the SURPASS-6 randomized clinical trial. Jama 2023; 330(17), 1631-1640.



Informe de evaluación completo:

<http://www.euskadi.eus/gobierno-vasco/cevime/>



TIRZEPATIDA en DM tipo 2

No mejor que los arGLP-1

Nombre comercial y presentaciones:

▼ MOUNJARO®

2,5mg o 5 mg/dosis KwikPen solución inyectable en pluma precargada (2,4 ml, 4 dosis) (271 €)

▼ MOUNJARO®

7,5mg o 10 mg/dosis KwikPen solución inyectable en pluma precargada (2,4 ml, 4 dosis) (358,71 €) (ELI LILLY)

Excipiente declaración obligatoria: Hidrogenofosfato de sodio heptahidrato, cloruro de sodio, Glicerol (E- 422), alcohol bencílico

Condiciones de dispensación: Receta médica. No financiado en el SNS.

Fecha de comercialización: 1 de julio de 2024

Fecha de evaluación: Diciembre 2024

Procedimiento de autorización: Centralizado

Tirzepatida (TZP) es un hipoglucemiante agonista dual del receptor del péptido 1 similar al glucagón (arGLP-1) y de los receptores polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), de administración semanal, por vía subcutánea. Se ha autorizado para el tratamiento de adultos con DM2 no suficientemente controlada con dieta y ejercicio, en monoterapia, cuando metformina no es apropiada por intolerancia o contraindicación, o añadido a otros medicamentos para la diabetes. Las dosis de mantenimiento recomendadas son 5 mg, 10 mg y 15 mg (no comercializada). Actualmente el medicamento no está financiado para ninguna de sus indicaciones (autorizado también para la reducción y el control de peso).

La eficacia de TZP (5, 10 y 15 mg) se ha evaluado en cinco ensayos clínicos fase 3 frente a placebo, distintas insulinas y semaglutida. Respecto a los arGLP-1, TZP 10 y 15 mg fueron superiores a semaglutida 1 mg subcutánea en la reducción de la HbA1c y el peso, si bien la dosis de 5 mg no alcanzó la relevancia clínica y la dosis de 10 mg se situó en el límite de la relevancia clínica. En otro ensayo, TZP mostró superioridad frente a dulaglutida 0,75 mg. Estos estudios presentan limitaciones que favorecen a TZP, al no haberse comparado con dosis superiores de semaglutida (2 mg) y dulaglutida (hasta 4,5 mg). Hasta el momento, a diferencia de algunos arGLP-1 (liraglutida y dulaglutida), TZP no dispone de resultados que muestren beneficio cardiovascular o renal.

El perfil de seguridad parece comparable al de los arGLP-1, siendo los efectos adversos gastrointestinales los más comunes. A diferencia de los arGLP-1, TZP aumenta los niveles de calcitonina, aunque se desconocen sus efectos a largo plazo. Los datos en pacientes con IMC <23 kg/m², insuficiencia renal o hepática graves y en ≥75 años, son limitados.

Por todo ello, con la información disponible, no supone un avance terapéutico en el tratamiento de la DM2.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>

Importante
mejora
terapéutica

Modesta
mejora
terapéutica

Aporta
en situaciones
concretas

**NO SUPONE
UN AVANCE
TERAPÉUTICO**

No valorable:
información
insuficiente

Comité de redacción: Iñigo Aizpurua, María Armendariz, Karnele Benito, Julia Fernández, Juan José García, Leire Gil, Arantza Hernández, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Isabel Porras, María Prieto, Guadalupe Rivero, Laura de la Rosa.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de AP, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@euskadi.eus

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Castilla y León, Navarra y País Vasco. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

INDICACIÓN Y POSOLOGÍA

Tirzepatida (TZP) está autorizada (sin financiación) para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) no suficientemente controlada, asociada a dieta y ejercicio: en monoterapia cuando metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones; o añadida a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

Se administra por vía subcutánea una vez a la semana (en abdomen, muslo o parte superior del brazo), iniciándose con 2,5 mg/semana. Después de cuatro semanas, se debe aumentar a 5 mg/semana, que puede ir incrementándose cada 4 semanas (a intervalos de 2,5 mg/semana) hasta un máximo de 15 mg/semana. Las dosis de mantenimiento recomendadas son 5, 10 y 15 mg (no comercializada).

Cuando TZP se añade a un tratamiento previo con sulfonilurea y/o insulina, se puede considerar una disminución de la dosis de éstos, para reducir el riesgo de hipoglucemia. No se recomienda en embarazo. Precaución en pacientes con pancreatitis, insuficiencia renal o hepática graves.

MECANISMO DE ACCIÓN

TZP es un agonista dual de acción prolongada que actúa sobre los receptores del péptido 1 similar al glucagón (arGLP-1) y los receptores del polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa (GIP).

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de TZP fue evaluada en 5 ensayos clínicos aleatorios (ECA) fase 3 (SURPASS 1-5). Los participantes (45% mujeres) tenían una media de edad entre 54,1 y 63,6 años, y un IMC entre 32 y 34 kg/m². Solo el 0,2% eran mayores de 85 años y el 5,1% mayores de 75 años. El objetivo de SURPASS 1 y 5 (doble ciego) fue establecer la superioridad de TZP frente placebo; mientras que SURPASS 2, 3 y 4 (de diseño abierto) se realizaron para demostrar la no-inferioridad y la superioridad frente a un comparador activo parenteral (ver tabla). La variable principal fue el cambio en la HbA1c respecto al valor basal, y como variables secundarias se determinaron cambios en el peso corporal (variable clave), el perfil lipídico y la calidad de vida, entre otras. No hay resultados de ECA para demostrar posibles beneficios cardiovasculares o renales (hay un ensayo en curso SURPASS_CVOT frente a dulaglutida (DULA) para evaluar beneficios cardiovasculares).

	Surpass-1 (n=478)	Surpass-2 (n=1878)	Surpass-3 (n=1437)	Surpass-4 (n=1995)	Surpass-5 (n=475)
Características					
Medicación de base	Estilo de vida	MET	MET± iSGLT-2	1-3 ADO	IGLAR ± MET
Seguimiento	40 semanas	40 semanas	52 semanas	52-104 (€) semanas	40 semanas
Duración media DM2	4,7 años	8,6 años	8,4 años	11,8 años	13,3 años
Comparador	Placebo	SE _{sc} 1mg	IDEG	IGLAR	Placebo
HbA1c basal (%)	7,94 ± 0,87	8,28 ± 1,03	8,17 ± 0,91	8,52 ± 0,88	8,31 ± 0,85
IMC (kg/m²)	31,9 ± 6,59	34,2 ± 6,93	33,5 ± 6,06	32,6 ± 5,54	33,4 ± 6,06
Diferencia entre HbA1c % basal y final § Variable principal					
TZP 5 mg	-1,75 #	-2,01 #	-1,85 #	-2,11 #	-2,11 #
TZP 10 mg	-1,71 #	-2,24 #	-2,01 #	-2,30 #	-2,40 #
TZP 15 mg	-1,69 #	-2,30 #	-2,14 #	-2,41 #	-2,34 #
Comparador	-0,09	-1,86 #	-1,25 #	-1,39 #	-0,86 #
Diferencia de peso (Kg) basal y final § Variable secundaria clave					
TZP 5 mg	-6,3 #	-7,6 #	-7,0 #	-6,4 #	-5,4 #
TZP 10 mg	-7,0 #	-9,3 #	-9,6 #	-8,9 #	-7,5 #
TZP 15 mg	-7,8 #	-11,2 #	-11,3 #	-10,6 #	-8,8 #
Comparador	-1,0	-5,7 #	1,9 #	1,7 #	1,6 †

ADO: antidiabético oral; IDEG: insulina degludec; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IGLAR: insulina glargina; MET: metformina; SE_{sc} 1 mg: semaglutida subcutánea 1 mg; TZP: tirzepatida; (§) Eficacia evaluada como régimen del tratamiento independientemente de la adherencia al fármaco o la terapia antihipoglucemiante de rescate; (#) p<0,001; (†) p<0,01; (€) La variable principal se midió a las 52 semanas, aunque el estudio continuó hasta la semana 104.

Los estudios mostraron una reducción en los valores de HbA1c para las tres dosis de TZP, sin un marcado efecto dosis-dependiente. Se observaron disminuciones constantes de peso desde el inicio hasta el final del estudio.

En cuanto a la comparación frente a arGLP-1, en el SURPASS-2 (estudio abierto frente a SE_{sc} 1 mg), TZP 5 mg fue estadísticamente superior en la reducción de HbA1c, pero la diferencia (-0,15%) no alcanzó la relevancia clínica, definida como una reducción en HbA1c >0,3%. Las dosis de 10 y 15 mg de TZP mostraron mayores diferencias (-0,39% y -0,45% respectivamente), situándose a la de 10 mg justo en el límite de la relevancia clínica. Este estudio presenta limitaciones que favorecen a TZP al no haberse comparado con la dosis de 2 mg de SE_{sc}.

Hay otro ECA fase 3, doble ciego, en 636 pacientes japoneses (HbA1c basal: 8,2%; e IMC: 28 kg/m²), de los cuales el 60% nunca había recibido tratamiento antidiabético, que compara TZP (5, 10 o 15 mg) frente a DULA 0,75 mg. Tras 52 semanas,

las diferencias en la disminución de HbA1c con TZP frente a DULA fueron -1,1%, -1,3% y -1,5 % y las diferencias en el cambio medio de peso fueron -5,2, -7,9 y -10,1 kg. Todas las diferencias fueron estadísticamente significativas. Este estudio presenta también limitaciones que favorecen a TZP, al no haberse comparado con dosis superiores de DULA (hasta 4,5 mg).

Otro ECA, SURPASS-6, de 52 semanas y diseño abierto, comparó TZP (5, 10 o 15 mg) frente a insulina lispro, ambas combinadas con IGLAR. Se observó una diferencia en la reducción en HbA1c de -0,98% a favor de TZP (cohorte agrupada). La variación de peso fue de -9,0 kg con TZP y de +3,2 kg con insulina lispro.

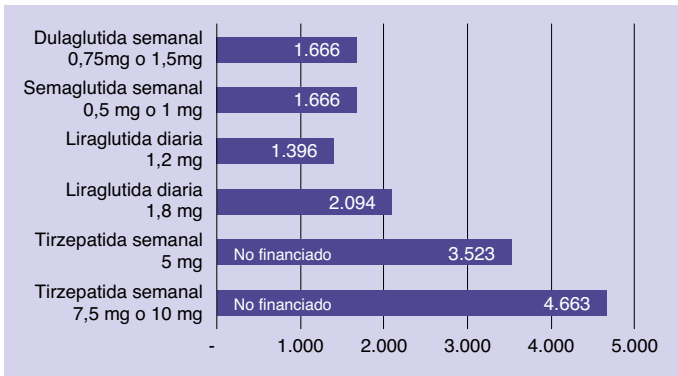
SEGURIDAD

Las reacciones adversas más frecuentes fueron gastrointestinales. El riesgo de hipoglucemia fue bajo, pero aumentó en combinación con otros hipoglucemiantes. También fueron frecuentes las reacciones de hipersensibilidad, mareos, hipotensión, pérdida de cabello, fatiga, reacciones en la zona de inyección, aumento de frecuencia cardíaca, de enzimas pancreáticas y de la calcitonina. Además, se han comunicado pancreatitis, colestasis leves y más efectos renales con TZP que con placebo.

En el plan de manejo de riesgos se han identificado como importantes riesgos potenciales: el cáncer de tiroides (TZP aumentó los niveles séricos de calcitonina, lo cual impide descartar el riesgo potencial a largo plazo), cáncer de páncreas y retinopatía diabética (aunque en los ECA se excluyó a los pacientes con riesgo de complicaciones de retinopatía diabética, se observó un empeoramiento en los exámenes oculares). Un metaanálisis con los datos de los estudios fase 2 y 3, no ha evidenciado un aumento del riesgo cardiovascular con TZP.

Interacciones: Al retrasar el vaciamiento gástrico puede alterar la absorción oral de medicamentos. Se recomienda vigilar los medicamentos de margen terapéutico estrecho

COSTE TRATAMIENTO AÑO (€) - DOSIS DE MANTENIMIENTO



LUGAR EN TERAPÉUTICA

El primer escalón farmacoterapéutico de la DM2 es el tratamiento con MET, asociado a modificaciones del estilo de vida, pérdida de un 5-10% del peso y práctica regular de ejercicio físico. En la práctica clínica habitual se añaden fármacos de forma escalonada, seleccionándolos de manera individualizada, teniendo en cuenta las características de cada paciente y el momento evolutivo de su enfermedad, comorbilidades asociadas, así como las características del fármaco y los criterios de financiación de cada uno de ellos.

La TZP es un hipoglucemiante con mecanismo de acción dual (arGLP-1 y GIP), aunque aún no se conocen completamente los efectos ligados a la activación de los GIP. Ha mostrado ser eficaz en el control glucémico frente a placebo y a comparadores activos (arGLP-1 e insulinas), si bien las diferencias encontradas podrían favorecer a TZP al no haberse utilizado las dosis máximas de los arGLP-1 con los que se ha comparado. A pesar de que un objetivo importante del tratamiento de la DM2 es evitar o retrasar las complicaciones, sobre todo las cardiovasculares, aún no se dispone de resultados de TZP en este sentido. Tampoco hay datos suficientes de eficacia en pacientes con IMC<23 kg/m², edad ≥75 años, o insuficiencia renal o hepática graves.

TZP no supone un avance terapéutico en el tratamiento de la DM2. Podría considerarse una alternativa a los arGLP-1, en función de los objetivos de pérdida de peso, pero existen otros fármacos con mayor experiencia de uso y seguridad a largo plazo más conocida y que han mostrado beneficios a nivel cardiovascular y renal. No está financiado.

Las referencias bibliográficas están disponibles en:
[Informe de Posicionamiento Terapéutico de tirzepatida \(Mounjaro®\) en diabetes mellitus tipo 2 \(aemps.gob.es\)](#)
Inagaki, N., Takeuchi, M., Oura, T., Imaoka, T., Seino, Y. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology 2022; 10(9), 623-633.
Rosenstock, J., Frías, J. P., Rodbard, H. W., Tofé, S., Sears, E., Huh, R., ... & Patel, H. Tirzepatide vs insulin lispro added to basal insulin in type 2 diabetes: the SURPASS-6 randomized clinical trial. Jama 2023; 330(17), 1631-1640.