



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's-Gravenhage

2023024993

Datum 14 augustus 2023
Betreft GVS beoordeling tirzepatide (Mounjaro®)

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. M.J.S. de Vries
warcg@zinl.nl

Onze referentie

2023024993

Geachte heer Kuipers,

In uw brief van 30 mei 2023 (CIBG-23-05536) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een marginale toetsing uit te voeren over de vergoedingsaanvraag van het middel tirzepatide (Mounjaro®) voor opname in het GVS. Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Tirzepatide is een langwerkende duale glucoseafhankelijk insulintrope polypeptide (GIP) en glucagonachtige peptide-1 (GLP1) receptoragonist. Het is beschikbaar als oplossing voor injectie in een voorgevulde pen. Elke voorgevulde pen bevat 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg of 15 mg tirzepatide in 0,5 ml oplossing.

Het is geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2, als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging

- als monotherapie wanneer metformine ongeschikt wordt geacht vanwege intolerantie of contra-indicaties
- in aanvulling op andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes.

De startdosering van tirzepatide is 2,5 mg eenmaal per week. Na 4 weken moet de dosis worden verhoogd tot 5 mg eenmaal per week. Indien nodig kan de dosering worden verhoogd in stappen van 2,5 mg na minimaal 4 weken op de huidige dosering. De aanbevolen onderhoudsdoses zijn 5, 10 en 15 mg. De maximale dosering is 15 mg eenmaal per week.

Toets onderlinge vervangbaarheid

Tirzepatide (Mounjaro®) is op basis van de geldende criteria onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0A10BXAP V. Te weten liraglutide, lixisenatide, dulaglutide en semaglutide.

De standaarddosering voor tirzepatide kan vastgesteld worden op 0,71 mg per dag.

Advies

Op grond van de marginale toets die wij hebben uitgevoerd adviseren wij u tirzepatide (Mounjaro®) op te nemen op bijlage 1A in het cluster 0A10BXAP V met een standaarddosis van 0,71 mg per dag.

Daarnaast adviseren wij u tirzepatide op bijlage 2 te plaatsen, met daarbij dezelfde voorwaarden als de overige geneesmiddelen in het cluster.

Voorwaarde

Uitsluitend voor een verzekerde van 18 jaar en ouder met:

- a. diabetes mellitus type 2 en een BMI ≥ 30 kg/m², bij wie de bloedglucosewaarden onvoldoende kunnen worden gereguleerd met de combinatie van metformine en een sulfonylureumderivaat in de maximaal verdraagbare doseringen, en die geen insuline gebruikt,*

- b. als toevoeging aan metformine en basaal-insuline (NPH-insuline/langwerkend insuline analoog) bij een verzekerde met diabetes mellitus type 2 en een BMI ≥ 30 kg/m² bij wie de bloedglucosewaarden onvoldoende zijn gereguleerd na ≥ 3 maanden behandeling met optimaal getitreerd basaal insuline in combinatie met metformine (al dan niet met een sulfonylureumderivaat) in een maximaal verdraagbare dosering.*

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
14 augustus 2023

Onze referentie
2023024993



Zorginstituut Nederland

**GVS-rapport
tirzepatide (Mounjaro®) voor de behandeling
van volwassenen met onvoldoende
gereguleerde diabetes mellitus type 2**

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 10 augustus 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022053183
Volgnummer	2023012293
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. M. Nederlof
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

1.1 Tirzepatide (Mounjaro®)—5

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7

2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7

2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7

2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8

2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—13

2.3 Standaarddosering—13

2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—14

3 Conclusie plaatsing in GVS—15

4 Voorstel voor een FK-advies—17

5 Literatuur—19

1 Inleiding

In de brief van 30 mei 2023 (CIBG-23-05536) verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel tirzepatide (Mounjaro®).

1.1 Tirzepatide (Mounjaro®)

Samenstelling^[1]

Mounjaro® oplossing voor injectie in een voorgevulde pen. Elke voorgevulde pen bevat 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg of 15 mg tirzepatide in 0,5 ml oplossing.

Geregistreerde indicatie^[1]

Mounjaro® is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2 (T2DM), als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging

- als monotherapie wanneer metformine ongeschikt wordt geacht vanwege intolerantie of contra-indicaties
- in aanvulling op andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes.

Dosering^[1]

De startdosering van tirzepatide is 2,5 mg eenmaal per week. Na 4 weken moet de dosis worden verhoogd tot 5 mg eenmaal per week. Indien nodig kan de dosering worden verhoogd in stappen van 2,5 mg na minimaal 4 weken op de huidige dosering.

De aanbevolen onderhoudsdoses zijn 5, 10 en 15 mg. De maximale dosering is 15 mg eenmaal per week.

Werkingsmechanisme^[1]

Tirzepatide is een langwerkende duale glucoseafhankelijk insulintrope polypeptide (GIP) en glucagonachtige peptide-1 (GLP1) receptoragonist.

Bijzonderheden

Er wordt nog een indicatie uitbreiding verwacht voor de behandeling van obesitas.

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

De registratiehouder van tirzepatide (Mounjaro®) stelt dat tirzepatide onderling vervangbaar is met de overige GLP1-agonisten, te weten dulaglutide, exenatide, liraglutide, lixisenatide en semaglutide, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), in het bestaande cluster 0A10BXAP V, samen met de andere genoemde middelen.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

De registratiehouder vraagt opname van tirzepatide in het cluster 0A10BXAP V op bijlage 1A van het GVS. In dit cluster zijn de GLP-1 receptoragonisten opgenomen, bestaande uit dulaglutide, exenatide, liraglutide, lixisenatide en semaglutide.

De registratiehouder vraagt vergoeding aan voor de indicaties conform de vergoedingsvoorwaarden op bijlage 2 van de overige genoemde GLP-1-receptoragonisten:

- a. Uitsluitend voor een verzekerde met diabetes mellitus type 2 en een BMI \geq 30 kg/m², bij wie de bloedglucosewaarden onvoldoende kunnen worden gereguleerd met de combinatie van metformine en een sulfonyleureumderivaat in de maximaal verdraagbare doseringen, en die geen insuline gebruikt
- b. Als toevoeging aan metformine en basaal-insuline (NPH-insuline/langwerkend insuline analoog) bij een verzekerde met diabetes mellitus type 2 en een BMI \geq 30 kg/m² bij wie de bloedglucosewaarden onvoldoende zijn gereguleerd na \geq 3 maanden behandeling met optimaal getitreerd basaal insuline in combinatie met metformine (al dan niet met een sulfonyleureumderivaat) in een maximaal verdraagbare dosering.

Er kan volstaan worden met een marginale toetsing wanneer:

- er al minstens drie producten in het cluster zitten met afzonderlijke stofnamen; of
- er slechts twee producten in zitten, die producten structuuranalogen van elkaar zijn en het nieuwe product ook een analoog is.

Er wordt voldaan aan het criterium voor marginale toetsing aangezien er reeds meer dan drie producten in het cluster zitten met afzonderlijke stofnamen. Aangezien tirzepatide een fusie-eiwit is dat bestaat uit twee delen van de natuurlijk voorkomende eiwitten GLP-1 en GIP, betreft dit geen structuur analoog van de andere GLP-receptoragonisten in het cluster.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*^[1, 2]

De vijf GLP-1 receptoragonisten die zijn opgenomen in het GVS cluster 0A10BXAP V (dulaglutide, exenatide, liraglutide, lixisenatide en semaglutide), zijn allen, evenals de GIP/GLP1-receptoragonist tirzepatide, geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met T2DM die onvoldoende gereguleerd kunnen worden met metformine (en/of een sulfonyleureumderivaat) in de maximaal verdraagbare dosering, of als aanvulling op overige geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes mellitus type 2.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*^[1, 2]

De vijf GLP-1 receptoragonisten in het GVS cluster 0A10BXAP V worden allemaal toegediend door middel van een subcutane injectie. Ook tirzepatide kent deze

toedieningsweg.

Conclusie: Er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*^[1, 2]

Tirzepatide is bestemd voor toepassing bij volwassenen, net als de overige GLP-1 receptoragonisten.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*^[1, 2]

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van tirzepatide ten opzichte van de reeds beschikbare GLP-1 receptoragonisten. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

Gunstige effecten^[3-6]

Voor de beoordeling van de onderlinge vervangbaarheid van tirzepatide met de GLP-1 receptoragonisten, voor de genoemde plekken in de behandeling, zijn vier studies relevant voor een (directe of indirecte) vergelijking:

- 1) Tirzepatide 5 mg, 10 mg of 15 mg per week versus semaglutide 1 mg per week i.c.m. metformine bij volwassenen met T2DM die onvoldoende geregleerd waren met metformine in een dosis van tenminste 1500 mg per dag (SURPASS-2)^[4]
- 2) Tirzepatide versus placebo bij volwassenen met T2DM met een baseline HbA1c van 7% – 10,5% en een BMI ≥ 23 met stabiele doses van dagelijks insuline glargine met of zonder metformine (≥ 1500 mg/dag) (SURPASS-5)^[3]
- 3) Tirzepatide 5 mg, 10 mg of 15 mg per week versus semaglutide 2 mg per week i.c.m. metformine bij volwassenen met T2DM die onvoldoende geregleerd waren met metformine in een dosis van tenminste 1500 mg per dag (Vadher *et al.*, indirecte vergelijking SURPASS-2 versus SUSTAIN FORTE)^[6]
- 4) Netwerk meta-analyse waarin tirzepatide en GLP-1 receptor agonisten versus placebo zijn vergeleken bij patiënten met T2DM die onvoldoende geregleerd waren met basaal insuline (Lisco *et al.*)^[5]

Deze studies hadden de glykemische controle (verandering in het HbA1c) als primaire uitkomstmaat.

Toevoeging aan orale anti-diabetes medicatie

Verandering in het HbA1c

In een 40 weken durende direct vergelijkende open-label studie (SURPASS-2) werden 1879 patiënten gerandomiseerd in een 1:1:1:1 ratio naar tirzepatide 5 mg, tirzepatide 10 mg, tirzepatide 15 mg of semaglutide 1 mg.^[4] Patiënten kregen de toegewezen dosering eenmaal per week subcutaan toegediend. Tirzepatide werd gestart in een dosering van 2,5 mg per week en de dosis werd elke 4 weken met 2,5 mg verhoogd tot de gerandomiseerde dosis was bereikt. Semaglutide werd gestart in een dosering van 0,25 mg per week en de dosering werd elke vier weken verdubbeld tot 1 mg was bereikt. De studiemedicatie werd dubbelblind toegediend. Patiënten werden geïnccludeerd indien hun T2DM onvoldoende onder controle was bij behandeling met metformine in een dosis van tenminste 1500mg per dag, een

HbA1c van 7,0 – 10,5% en een BMI van tenminste 25 hadden, met een stabiel gewicht ($\pm 5\%$ in de drie voorgaande maanden).

De demografische en klinische karakteristieken waren vergelijkbaar tussen de verschillende groepen. De mediane leeftijd van patiënten was 61 jaar. De gemiddelde HbA1c waarde bij baseline was 8,3% (SD 1,0). De verandering vanaf baseline in het HbA1c na 40 weken was met tirzepatide 5 mg, tirzepatide 10 mg, tirzepatide 15 mg en semaglutide 1 mg respectievelijk -2,0%, -2,2%, -2,3% en -1,9%. Het verschil in verlaging van het HbA1c was statistisch significant in het voordeel van tirzepatide ten opzichte van semaglutide 1 mg, bij zowel 5, 10 als 15mg. De verschillen in verlaging van het HbA1c ten opzichte van semaglutide behaalden niet de klinische relevantiegrens van 0,5%.

In de NHG richtlijn Diabetes mellitus type 2 wordt benoemd dat de streefwaarde voor het HbA1c bij patiënten <70 jaar ≤ 53 mmol/mol is (overeenkomend met een HbA1c <7%).^[7] Het aantal patiënten dat een HbA1c <7% bereikte bedroeg in de tirzepatide 5mg, tirzepatide 10 mg, tirzepatide 15 mg en semaglutide 1 mg armen respectievelijk 82%, 86%, 86% en 79%.

De verandering in HbA1c bij behandeling met tirzepatide 5 mg, 10 mg en 15 mg is daarnaast indirect vergeleken met semaglutide in een dosering van 2 mg per week.^[6] Bij deze indirecte vergelijking zijn de resultaten van tirzepatide uit de SURPASS-2 studie vergeleken met de resultaten van semaglutide 2 mg per week uit de SUSTAIN FORTE studie. Bij deze indirecte vergelijking werden alleen patiënten met een baseline HbA1c van 8,0 -10,0% meegenomen in de vergelijking (aangezien dit een inclusie criterium van de SUSTAIN FORTE studie was) en werden enkel patiënten geïnccludeerd die geen sulfonyleureumderivaat gebruikten. Het gemiddelde verschil in HbA1c na 40 weken bij behandeling met tirzepatide 5 mg, tirzepatide 10 mg en tirzepatide 15 mg ten opzichte van semaglutide 2 mg was respectievelijk -0,1%, -0,4% en -0,4%. Alleen voor tirzepatide 10 mg en 15 mg was het gevonden verschil statistisch significant. Een klinisch relevant verschil is echter niet aangetoond, bij een klinische relevantiegrens van 0,5%.

Verandering in gewicht

In de SURPASS-2 studie was het lichaamsgewicht bij baseline gemiddeld 93,7 kg (SD 21,9) (BMI 34,2 kg/m²).^[4] Na 40 weken was de gemiddelde vermindering van het lichaamsgewicht met tirzepatide in een dosering van 5 mg, 10 mg en 15 mg respectievelijk -7,6 kg, -9,3 kg en -11,2 kg vergeleken met -5,7 kg bij semaglutide 1 mg. Om de klinische relevantie te beoordelen voor een verandering in gewicht hanteert de NHG richtlijn Diabetes mellitus type 2 twee situaties^[7]:

1. Bij beide behandelgroepen is sprake van gewichtstoename: een grens voor een klinisch relevant verschil van 5% (4 tot 5 kg bij een gemiddeld lichaamsgewicht tussen 80 en 100 kg);
2. In één behandelgroep is sprake van gewichtstoename en bij de andere groep blijft het gewicht stabiel of neemt het af: een grens voor een klinisch relevant verschil van 2,5% (2 tot 2,5 kg bij een gemiddeld lichaamsgewicht tussen 80 en 100 kg).

Daarnaast benoemt de NHG richtlijn dat bij patiënten met een BMI >25 een gewichtsverlies van 5-10% leidt tot lagere glucosewaarden, een betere vetstofwisseling en een lagere bloeddruk.^[7] In de Europese richtlijn voor obesitas wordt aangegeven om doelen voor gewichtsverlies en een realistische, geïndividualiseerde en duurzame levensstijlverandering voor de lange termijn op te stellen. Een gewichtsverlies van 5-15% over een periode van 6 maanden wordt als realistisch doel gezien en heeft een bewezen gezondheidsvoordeel. Een gewichtsverlies van 5% komt overeen met 4 tot 5 kg bij een gemiddeld lichaamsgewicht tussen 80 en 100 kg. Onderhoud van gewichtsverlies en preventie en behandeling van comorbiditeiten (waaronder het optimaliseren van de

glykemische controle bij DM2) zijn de twee belangrijkste criteria voor succes.^[8]

Het aantal patiënten dat vermindering van minimaal 5% van het lichaamsgewicht had bedroeg in de tirzepatide 5mg, tirzepatide 10 mg, tirzepatide 15 mg en semaglutide 1 mg armen respectievelijk 65%, 76%, 80% en 54%. De afname in gewicht is tenminste gelijkwaardig aan de GLP1-receptoragonisten.

Tevens is de verandering in lichaamsgewicht middels een indirecte vergelijking onderzocht tirzepatide 5, 10 en 15 mg en semaglutide 2 mg op basis van data uit de SURPASS-2 studie en de SUSTAIN FORTE studie.^[6] Het gemiddelde verschil in gewichtsafname na 40 weken behandeling met tirzepatide 5 mg, tirzepatide 10 mg en tirzepatide 15 mg ten opzichte van semaglutide 2 mg was respectievelijk -0,65 kg, -3,15 kg en -5,15 kg. Alleen voor tirzepatide 10 mg en 15 mg was het gevonden verschil statistisch significant.

Tirzepatide is niet in combinatie met zowel metformine als een sulfonyleureumderivaat vergeleken met semaglutide. De Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) geeft aan dat er geen interactie-effect is aangetoond tussen een sulfonyleureumderivaat en semaglutide of tirzepatide en dat het effect van een sulfonyleureumderivaat in beide groepen tegen elkaar zal wegvallen.

Toevoeging aan basaal insuline

Er is geen direct vergelijkende studie naar tirzepatide ten opzichte van een GLP-1 receptoragonist als toevoeging aan basaal insuline. Tirzepatide is wel indirect met GLP-1 receptoragonisten vergeleken als toevoeging aan basaal insuline middels een netwerk meta-analyse.

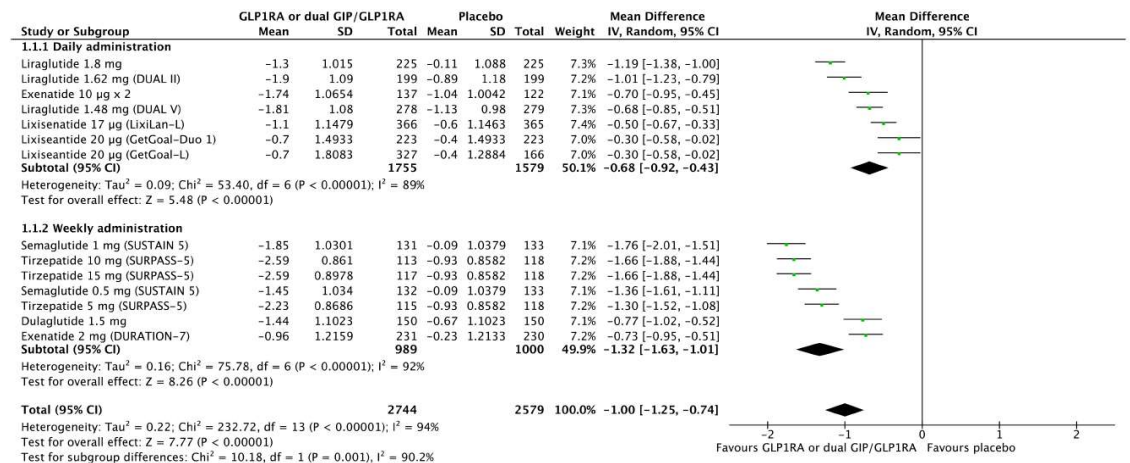
Verandering in het HbA1c

Tirzepatide is als toevoeging aan basaal insuline onderzocht in een 40 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie (SURPASS-5).^[3] Patiënten met T2DM kwamen in aanmerking voor deelname indien zij een baseline HbA1c hadden van 7,0 – 10,5% (53-91 mmol/mol) en een BMI >23 hadden en een stabiele dosering van dagelijks insuline glargine hadden (>20 IU/d of >0,25 IU/kg/dag) met of zonder metformine (≥1500 mg/dag). Patiënten werden in een 1:1:1:1 ratio gerandomiseerd naar 5 mg, 10 mg of 15 mg tirzepatide of placebo met een gelijk volume. Tirzepatide werd gestart in een dosering van 2,5 mg per week en de dosis werd elke 4 weken met 2,5 mg verhoogd tot de gerandomiseerde dosis was bereikt. Als primaire uitkomstmaat werd er gekeken naar de gemiddelde verandering in het HbA1c na 40 weken behandeling met tirzepatide 10 en 15 mg ten opzichte van placebo. Secundair werd er ook naar de vergelijking van tirzepatide 5 mg ten opzichte van placebo gekeken.

In totaal werden er 475 patiënten gerandomiseerd. De baselinekarakteristieken van de geïncludeerde patiënten waren vergelijkbaar. Het HbA1c bedroeg bij aanvang van de studie 8,31% (67 mmol/mol). De mediane dosis van insuline glargine was 30 IU/dag en 83% van de patiënten gebruikte metformine. De verandering in HbA1c vanaf baseline was -2,4% bij behandeling met tirzepatide 10 mg, -2,3% bij behandeling met tirzepatide 15mg en -0,9% in de placeboarm. De verandering in HbA1c bij tirzepatide 5 mg was -2,1%. De veranderingen in het HbA1c waren in alle drie de armen met tirzepatide statistisch significant ten opzichte van semaglutide en bereikten tevens de klinische relevantiegrens van 0,5%.

Het aantal patiënten dat een HbA1c <7% bereikte bedroeg in de tirzepatide 5mg, tirzepatide 10 mg, tirzepatide 15 mg en placebo armen respectievelijk 87%, 90%, 85% en 35%.

In een netwerk meta-analyse uit 2022 zijn studies geïncludeerd waarbij GLP1-receptoragonisten en tirzepatide zijn vergeleken met placebo wanneer deze geneesmiddelen werden toegevoegd aan basaal insuline bij patiënten met T2DM die onvoldoende onder controle was.^[5] Studies werden geïncludeerd indien patiënten ≥ 18 jaar waren, een stabiele dosis basaal insuline hadden gedurende tenminste 6 weken voor screening, met een HbA1c $\geq 7\%$ en tirzepatide of een GLP1-receptoragonist middels een injectie kregen. In de netwerk meta-analyse waren 11 studies geïncludeerd, waarin totaal 5323 patiënten waren opgenomen (56-61 jaar) met T2DM die onvoldoende onder controle was (HbA1c 7-10,5%), baseline BMI 23-45, met een minimale behandelduur van de GIP1-receptoragonist / tirzepatide van 24 weken. De gemiddelde veranderingen in het HbA1c van baseline tot de laatst beschikbare follow-up datum is weergegeven in figuur 1. De gemiddelde verandering in het HbA1c was daarbij vergelijkbaar voor tirzepatide ten opzichte van de subcutane GLP1-receptoragonisten. Ook de kans om een HbA1c $< 7\%$ te behalen was ten minste gelijkwaardig voor tirzepatide ten opzichte van de GLP1-receptoragonisten.



Figuur 1: Forest plot voor de meta-analyse voor de verandering in HbA1c van baseline tot de laatst beschikbare follow-up datum voor tirzepatide en GLP1-receptoragonisten ten opzichte van placebo.^[5]

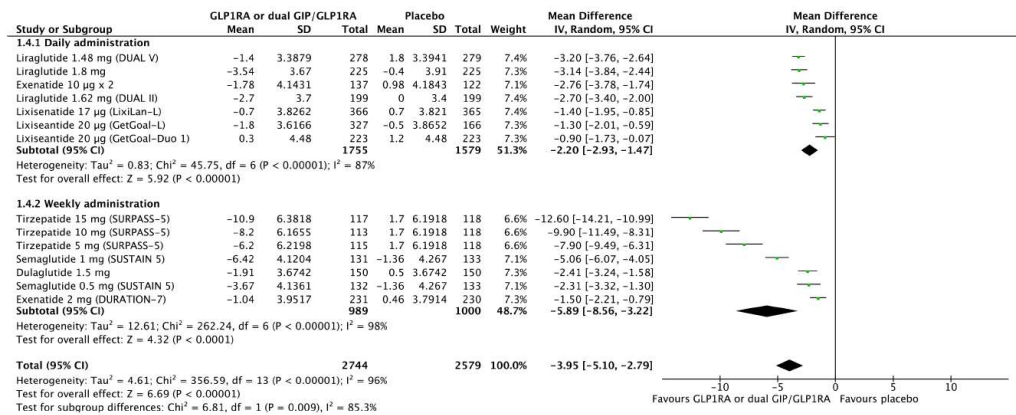
Verandering in gewicht

In de SURPASS-5 studie was het lichaamsgewicht bij baseline bij tirzepatide 5 mg, 10 mg en 15 mg respectievelijk gemiddeld 95,8 kg (BMI 33,6), 94,5 kg (BMI 33,4) en 96,3 kg (BMI 33,4) en bij placebo 94,1 kg (BMI 33,2).^[3]

Na 40 weken was de gemiddelde vermindering van het lichaamsgewicht met tirzepatide in een dosering van 5 mg, 10 mg en 15 mg respectievelijk -5,4 kg, -7,5 kg en -8,8 kg vergeleken met een toename van 1,6 kg in de placeboarm. Voor alle dosering werd een statistisch significant verschil gevonden ten opzichte van placebo.

Het aantal patiënten dat vermindering van minimaal 5% van het lichaamsgewicht behaalde bedroeg in de tirzepatide 5 mg, tirzepatide 10 mg, tirzepatide 15 mg en placebo armen respectievelijk 47%, 58%, 72% en 6%.

In de netwerk meta-analyse was het gemiddelde gewicht van patiënten uit alle geïncludeerde studies was 91,3 kg bij baseline.^[5] De gemiddelde verandering in het gewicht voor tirzepatide ten opzichte van GLP1-receptoragonisten is weergegeven in figuur 2. De gemiddelde afname in het gewicht lijkt voor tirzepatide groter en dus ten minste gelijkwaardig ten opzichte van de GLP1-receptoragonisten.



Figuur 2: Forest plot voor de meta-analyse voor de verandering in gewicht van baseline tot de laatst beschikbare follow-up datum voor tirzepatide en GLP1-receptoragonisten ten opzichte van placebo.^[5]

Op basis van bovenstaande kan worden geconcludeerd dat de gunstige effecten van tirzepatide grotendeels overeenkomen met die van de GLP-1 receptoragonisten in het betreffende cluster, te weten dulaglutide, exenatide, liraglutide, lixisenatide en semaglutide. Met betrekking tot de verandering in gewicht lijkt het effect van tirzepatide groter en dus ten minste gelijkwaardig aan de GLP1-receptoragonisten.

Ongunstige effecten^[1, 2, 4]

De meest frequent gemelde ongunstige effecten van tirzepatide waren maag-darmstelselaandoeningen, waaronder misselijkheid (zeer vaak), diarree (zeer vaak) en braken (vaak). Over het algemeen waren deze reacties meestal licht of matig van ernst en kwamen ze vaker voor tijdens dosisverhoging en namen ze in de loop van de tijd af. De meest frequent gemelde ongunstige effecten komen overeen met die van de GLP1-receptoragonisten.

In de SURPASS-2 studie hadden patiënten die behandeld werden met tirzepatide relatief meer ernstige ongunstige effecten en ongunstige effecten die leidden tot het staken van de behandeling ten opzichte van semaglutide. Deze ongunstige effecten kwamen vaker voor wanneer tirzepatide in een hogere dosering werd gebruikt. Het staken van de behandeling werd voornamelijk veroorzaakt door gastro-intestinale bijwerkingen en kan in de praktijk waarschijnlijk verminderd worden door een dosisreductie.

Toepasbaarheid^[1, 2]

Tirzepatide wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap. Ervaring met het gebruik van tirzepatide bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis, eindstadium nierziekte of een ernstige leverfunctiestoornis is beperkt.

Tirzepatide is niet onderzocht bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis, een ernstige gastro-intestinale ziekte, niet-proliferatieve diabetische retinopathie die acuut behandeling nodig hadden, proliferatieve diabetische retinopathie of diabetisch macula-oedeem, en moet daarbij met voorzichtigheid worden gebruikt.

Alle GLP1-receptoragonisten dienen niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Bij alle GLP1-receptoragonisten wordt gewaarschuwd voor ernstige gastro-intestinale problemen, acute pancreatitis, hypoglykemie bij gelijktijdig gebruik met een sulfonyleureumderivaat en/of insuline en een risico op dehydratie. Bij liraglutide wordt daarnaast nog specifiek genoemd dat voorzichtigheid geboden moet worden bij patiënten met (een voorgeschiedenis) van schildklier-aandoeningen. Bij exenatide wordt gewaarschuwd voor snel gewichtsverlies en voor voorzichtigheid bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bij semaglutide wordt aangegeven dat

voorzichtigheid is geboden bij gebruik in combinatie met insuline patiënten met diabetische retinopathie.

Op basis van bovenstaande kan worden geconcludeerd dat tirzepatide en de GLP1-receptoragonisten ongeveer even breed toepasbaar zijn.

Gebruiksgemak^[1, 2]

Tirzepatide wordt eenmaal per week toegediend als subcutane injectie. De overige GLP-1 receptoragonisten in cluster 0A10BXAP V worden eveneens subcutaan toegediend in frequenties van tweemaal dagelijks, eenmaal dagelijks, tot eenmaal wekelijks.

Aangezien de toedieningswijze van tirzepatide overeenkomt met die van de subcutane GLP-1 receptoragonisten en de toedieningsfrequentie vergelijkbaar is, concluderen we dat het gebruiksgemak van deze geneesmiddelen hetzelfde is.

Ervaring^[1, 2]

De ervaring met tirzepatide is beperkt (<3 jaar op de markt of <100.000 voorschriften). De ervaring met dulaglutide en semaglutide is ruim (≥3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren) en voldoende met liraglutide, exenatide en lixisenatide (>10 jaar op de markt).

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen tirzepatide en de GLP1-receptoragonisten die opgenomen zijn in het GVS cluster 0A10BXAP V, te weten exenatide, liraglutide, lixisenatide, dulaglutide en semaglutide.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Tirzepatide (Mounjaro®) is onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster 0A10BXAP V, waarin opgenomen exenatide, liraglutide, lixisenatide, dulaglutide en semaglutide.

2.3 Standaarddosering

Er is geen DDD vastgesteld door de WHO voor tirzepatide. Op de website van de WHO wordt aangegeven dat de DDD is gebaseerd op de gemiddelde volwassen dosering voor de hoofdindicatie zoals weergegeven door de ATC code. Er wordt meestal de voorkeur gegeven aan de aanbevolen onderhoudsdosering wanneer de DDD wordt opgesteld. Daarnaast wordt aangegeven dat wanneer de geregistreerde dosering weinig informatie geeft over de onderhoudsdosering, de DDD meestal overeenkomt met het gemiddelde van de range van de onderhoudsdosering.^[9] De WHO geeft op haar website een voorbeeld van hoe dosistitratie aanbevelingen uit de SmPC geïnterpreteerd zouden moeten worden voor het vaststellen van de DDD: "*Titreer tot een hoge dosis als deze wordt verdragen*": de hoge dosis zou normaal gesproken als DDD worden gekozen.

"*Overweeg om de dosis alleen te verhogen als de werkzaamheid niet niet bevredigend is met de initiële dosis*": de initiële dosis zou normaal gesproken als DDD worden gekozen.

In de SmPC van tirzepatide (Moujaro®) staat het volgende opgenomen: De startdosis is 2,5 mg tirzepatide eenmaal per week. Na 4 weken moet de dosering worden verhoogd naar 5 mg eenmaal per week. Indien nodig kan de dosering worden verhoogd in stappen van 2,5 mg na minimaal 4 weken op de huidige dosering. De aanbevolen onderhoudsdoseringen zijn 5, 10 of 15 mg tirzepatide eenmaal per week. De maximale dosering is 15 mg per week.^[1]

In de SmPC wordt niet gesproken over een titratieschema, maar er staat wel dat indien nodig de dosering kan worden verhoogd. 'Indien nodig' wordt in dit geval door het Zorginstituut geïnterpreteerd als dat de werkzaamheid niet bevredigend is met de initiële dosis. Volgens de WHO DDD-methodiek zou de initiële dosis in dit geval normaal gesproken als DDD worden gekozen.

Deze aanpak wordt bevestigd doordat het merendeel van de patiënten (>80 %) in de klinische studies de streefwaarde van HbA1c van < 7% behaalde bij een onderhoudsdosering van tirzepatide van 5 mg. In lijn met de WHO richtlijn voor het vaststellen van een DDD bij een titratieschema kan de standaarddosis van tirzepatide worden gesteld op 0,71 mg per dag (5 mg in een behandelcyclus van 7 dagen).

2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Tirzepatide (Mounjaro®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster 0A10BXAP V, waarin exenatide, liraglutide, lixisenatide, dulaglutide en semaglutide zijn opgenomen.

3 Conclusie plaatsing in GVS

Tirzepatide kan op bijlage 1A worden geplaatst in cluster 0A10BXAP V, waarin exenatide, liraglutide, lixisenatide, dulaglutide en semaglutide zijn opgenomen. De standaarddosering voor tirzepatide kan vastgesteld worden op 0,71 mg per dag.

4 Voorstel voor een FK-advies

Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 komt bloedglucoseverlagende medicatie in aanmerking, indien geen goede bloedglucoseregulatie wordt bereikt met het aanpassen van de leefstijl. Voor patiënten *zonder zeer hoog risico op hart- en vaatziekten* is metformine eerste keus bij de medicamenteuze behandeling. Bij onvoldoende resultaat kan een kortwerkend sulfonyleureumderivaat (voorkeur gliclazide) worden toegevoegd. De volgende stap is (toevoeging van) insulinothérapie, of als alternatief een DPP4-remmer of GLP1-agonist. Tirzepatide kan in plaats van een GLP1-agonist worden gebruikt.

Aan de vergoeding van tirzepatide zijn voorwaarden verbonden, zie Regeling zorgverzekering, bijlage 2.

5 Literatuur

1. European Medicines Agency. Samenvatting van de productkenmerken tirzepatide (Mounjaro®). 2022.
2. Zorginstituut Nederland. GVS-rapport semaglutide (Ozempic®). 2018.
3. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *Jama* 2022; 327: 534-45.
4. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385: 503-15.
5. Lisco G, De Tullio A, Disoteco O, et al. Basal insulin intensification with GLP-1RA and dual GIP and GLP-1RA in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus: A rapid review of randomized controlled trials and meta-analysis 2022.
6. Vadher K, Patel H, Mody R, et al. Efficacy of tirzepatide 5, 10 and 15 mg versus semaglutide 2 mg in patients with type 2 diabetes: An adjusted indirect treatment comparison. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24: 1861-8.
7. Barentse ESE, Bilo HJG, Bouma M, Dankers M, de Rooij A, Hart HE, Houweling ST, Ijzerman RG, Janssen PGH, Kerssen A, Oud M, Palmén J, Van den Brink-Muinen A, Van den Donk M, Verburg-Oorthuizen AFE, Wiersma TJ. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2. <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2>, 2023.
8. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts* 2015; 8: 402-24.
9. World Health Organization. Defined Daily Dose (DDD). <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>, 2023.