

# SURMOUNT-1—Results of the First Phase 3 Obesity Trial with the Novel GIP/GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide

Disertante/s

Moderators: Jamy Ard MD, Wake Forest School of Medicine and Donna Ryan MD, Pennington Biomedical  
Louis Aronne MD, Weill Cornell Medicine; Lee Kaplan MD, PHD. Carel le Roux FRCP, PHD, University College Dublin. Sean Wharton MD PHARM, Wharton Medical Clinic. Ania Jastreboff MD, PHD Yale University School of Medicine. Sriram Machineni MD, University of North Carolina School of Medicine. Juan Frias MD, Velocity Clinical Research

## Highlights

Tirzepatide (TZP) en personas con DM2 ha mostrado significativas reducciones en HbA1c y peso en estudios de fase 2 y fase3 por la acción sinérgica y complementaria del agonismo GIP y GLP-1

SURMOUNT-1 es un estudio randomizado, doble ciego, controlado por placebo, de 72 semanas de duración, que evaluó la eficacia y seguridad de TZP en personas con obesidad/ sobrepeso y comorbilidades asociadas a la misma sin diabetes tipo 2

TZP mostró un descenso de peso del 15-22.5% según la dosis. 96% de los pacientes lograron una pérdida de peso  $\geq 5\%$ , 63% con reducción de peso  $\geq 20\%$  y 40% con  $\geq 25\%$ . >95% de pacientes con prediabetes revirtieron a normogluemia tras 72 semanas de tratamiento vs 61% con placebo y dieta. Hubo mejoría de todos los factores de riesgo cardiometabólicos.

Se plantea un nuevo paradigma en el tratamiento de la obesidad, abordando su tratamiento desde el inicio y no de cada comorbilidad por separado, con mas alternativas terapéuticas.

### Tirzepatide y Diabetes tipo 2<sup>1</sup>

- Existe un mecanismo de acción sinérgico y complementario de agonismo GLP1 y GIP. En estudio de fase 2 de TZP 5,10 y 15 mg vs dulaglutide en personas con DM2, hubo una reducción de HbA1c a 26 semanas de 1,6-2,4% con TZP según dosis, vs dulaglutide -1,1%, con reducciones significativas de IMC según dosis y 34% de pacientes alcanzó con TZP 15 mg pérdida de peso  $\geq 15\%$
- En distintos SURPASS, TZP logro reducción de HbA1c 2-2,3% vs placebo u otro comparador activo y en 59% de pacientes con TZP logró descenso de peso  $\geq 10\%$

### Tirzepatide y obesidad: estudio SURMONT-1<sup>2</sup>

- Estudio doble ciego, randomizado, controlado por placebo. N=2539 personas con sobrepeso/ obesidad y comorbilidades (HTA, DLP, SAOS, enferm CVC) sin DM2. 4 brazos: placebo (n=643), TZP5mg (n=630), TZP 10 mg (n=636), TZP 15 mg (n=630), administración semanal. 72 semanas de duración. Inicio diciembre 2019.
- **Objetivo primario:** superioridad de TZP 10 mg y/o TZP 15 mg vs placebo en cambio de peso y % de pacientes con reducción de peso  $\geq 5\%$ . **Objetivos secundarios:** pérdida de peso en distintas categorías ( $\geq 10\%$ ,  $\geq 15\%$  y  $\geq 20\%$ ); superioridad de TZP 5mg y en factores de riesgo (FR) cardiometabólicos (perfil lipídico, TA; insulina y glucemia en ayuno, circunferencia de cintura)
- Población: 9 países, Argentina también participó. De 2539 pacientes, más de 80% continuó el estudio. Edad 44,9 años. 67.5% mujeres, 40,6% prediabetes, FGE 98,1ml/min/1,73m<sup>2</sup> 45,4% con 1-2 comorb, 14,9% con 3-4 y 2,5% con mas de 5. 1/3 sin comorb asociadas a obesidad
- **RESULTADOS:** las 3 dosis mostraron reducción significativa en pérdida de peso: TZP 5mg:15%; TZP 10mg 19,5% y TZP 15 mg:20,9%. 91% pacientes con TZP15mg lograron descenso de  $\geq 5\%$ . 57% pacientes alcanzó objetivo de descenso de peso  $\geq 20\%$  y 26% el objetivo de  $\geq 25\%$ . Este descenso se mantuvo las 72 semanas de tratamiento. 97,7% de pacientes con TZP 15 mg/semana tuvieron pérdida de peso vs 66,9% con placebo; casi todos los que recibieron TZP 10 y 15 mg perdieron peso, aunque hay heterogeneidad de respuesta a TZP
- Todos los FR cardiometabólicos mejoraron con TZP vs placebo: descenso 5 veces mayor de circunf de cintura, reducción de 3 veces más el % de tejido adiposo (solo en los que se realizó DEXA, n=160), disminución de HbA1c 0,5% (basal 5,6%), de glucemia en ayuno  $\sim 10\text{mg/dl}$  y 4-5mUI/l de insulina basal. Mejoría consistente del perfil lipídico,  $> 27\%$  de disminución en triglicéridos. Mejor control de TAS y TAD. Si prediabetes,  $>95\%$  revirtió a normoglucemia.
- **SEGURIDAD:** efectos adversos similares en 4 grupos. Con TZP, los más frecuentes fueron los gastrointestinales: náuseas, diarrea y constipación, principalmente en la fase de titulación, transitorios, leves a moderados. 4 casos de pancreatitis; colecistitis más frecuente pero baja incidencia; sin cáncer medular de tiroides. Efectos adversos asociados a covid 19 fueron similares en todos los grupos. Leve incremento en frecuencia cardiaca, similar a otras incretinas
- A la luz de los resultados de SURMONT-1, el Dr Aronne reflexionó sobre un nuevo paradigma en el abordaje de la obesidad, que es una enfermedad y como tal, tiene que tratarse desde el inicio evitando tratar a cada comorbilidad por separado. TZP se suma a la cirugía bariátrica y a semaglutide como herramientas para su tratamiento. Dr Kaplan reflexionó sobre oportunidades y desafíos en el tratamiento de la obesidad, buscando distintas estrategias según el grado de obesidad, tipo, costos, respuestas a tratamientos, elección del paciente y realizó un llamado a la cobertura de esta enfermedad por el sistema de salud.