

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mounjaro 2,5 mg solution injectable en stylo pré-rempli
Mounjaro 5 mg solution injectable en stylo pré-rempli
Mounjaro 7,5 mg solution injectable en stylo pré-rempli
Mounjaro 10 mg solution injectable en stylo pré-rempli
Mounjaro 12,5 mg solution injectable en stylo pré-rempli
Mounjaro 15 mg solution injectable en stylo pré-rempli
Mounjaro 2,5 mg solution injectable en flacon
Mounjaro 5 mg solution injectable en flacon
Mounjaro 7,5 mg solution injectable en flacon
Mounjaro 10 mg solution injectable en flacon
Mounjaro 12,5 mg solution injectable en flacon
Mounjaro 15 mg solution injectable en flacon
Mounjaro 2,5 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli
Mounjaro 5 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli
Mounjaro 7,5 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli
Mounjaro 10 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli
Mounjaro 12,5 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli
Mounjaro 15 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Stylo pré-rempli, unidose

Mounjaro 2,5 mg solution injectable en stylo pré-rempli

Chaque stylo pré-rempli contient 2,5 mg de tirzépatide dans 0,5 mL de solution (5 mg/mL).

Mounjaro 5 mg solution injectable en stylo pré-rempli

Chaque stylo pré-rempli contient 5 mg de tirzépatide dans 0,5 mL de solution (10 mg/mL).

Mounjaro 7,5 mg solution injectable en stylo pré-rempli

Chaque stylo pré-rempli contient 7,5 mg de tirzépatide dans 0,5 mL de solution (15 mg/mL).

Mounjaro 10 mg solution injectable en stylo pré-rempli

Chaque stylo pré-rempli contient 10 mg de tirzépatide dans 0,5 mL de solution (20 mg/mL).

Mounjaro 12,5 mg solution injectable en stylo pré-rempli

Chaque stylo pré-rempli contient 12,5 mg de tirzépatide dans 0,5 mL de solution (25 mg/mL).

Mounjaro 15 mg solution injectable en stylo pré-rempli

Chaque stylo pré-rempli contient 15 mg de tirzépatide dans 0,5 mL de solution (30 mg/mL).

Flacon, unidose

Mounjaro 2,5 mg solution injectable en flacon

Chaque flacon contient 2,5 mg de tirzépatide dans 0,5 mL de solution (5 mg/mL).

Mounjaro 5 mg solution injectable en flacon

Chaque flacon contient 5 mg de tirzépatide dans 0,5 mL de solution (10 mg/mL).

Mounjaro 7,5 mg solution injectable en flacon

Chaque flacon contient 7,5 mg de tirzépatide dans 0,5 mL de solution (15 mg/mL).

Mounjaro 10 mg solution injectable en flacon

Chaque flacon contient 10 mg de tirzépatide dans 0,5 mL de solution (20 mg/mL).

Mounjaro 12,5 mg solution injectable en flacon

Chaque flacon contient 12,5 mg de tirzépatide dans 0,5 mL de solution (25 mg/mL).

Mounjaro 15 mg solution injectable en flacon

Chaque flacon contient 15 mg de tirzépatide dans 0,5 mL de solution (30 mg/mL).

Stylo pré-rempli (KwikPen), multidose

Mounjaro 2,5 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli

Chaque dose contient 2,5 mg de tirzépatide dans 0,6 mL de solution. Chaque stylo pré-rempli multidose contient 10 mg de tirzépatide dans 2,4 mL (4,17 mg/mL). Chaque stylo délivre 4 doses de 2,5 mg.

Mounjaro 5 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli

Chaque dose contient 5 mg de tirzépatide dans 0,6 mL de solution. Chaque stylo pré-rempli multidose contient 20 mg de tirzépatide dans 2,4 mL (8,33 mg/mL). Chaque stylo délivre 4 doses de 5 mg.

Mounjaro 7,5 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli

Chaque dose contient 7,5 mg de tirzépatide dans 0,6 mL de solution. Chaque stylo pré-rempli multidose contient 30 mg de tirzépatide dans 2,4 mL (12,5 mg/mL). Chaque stylo délivre 4 doses de 7,5 mg.

Mounjaro 10 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli

Chaque dose contient 10 mg de tirzépatide dans 0,6 mL de solution. Chaque stylo pré-rempli multidose contient 40 mg de tirzépatide dans 2,4 mL (16,7 mg/mL). Chaque stylo délivre 4 doses de 10 mg.

Mounjaro 12,5 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli

Chaque dose contient 12,5 mg de tirzépatide dans 0,6 mL de solution. Chaque stylo pré-rempli multidose contient 50 mg de tirzépatide dans 2,4 mL (20,8 mg/mL). Chaque stylo délivre 4 doses de 12,5 mg.

Mounjaro 15 mg/dose KwikPen solution injectable en stylo pré-rempli

Chaque dose contient 15 mg de tirzépatide dans 0,6 mL de solution. Chaque stylo pré-rempli multidose contient 60 mg de tirzépatide dans 2,4 mL (25 mg/mL). Chaque stylo délivre 4 doses de 15 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution limpide, incolore à légèrement jaune.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Diabète de type 2

Mounjaro est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique :

- en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications.
- en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète.

Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1.

Contrôle du poids

Mounjaro est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, notamment pour la perte de poids et le maintien du poids, chez des adultes avec un indice de masse corporelle (IMC) initial :

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obésité) ou
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ et $< 30 \text{ kg/m}^2$ (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids (par exemple, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil, une maladie cardiovasculaire, un prédiabète ou un diabète de type 2).

Pour les résultats des essais concernant le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS), voir la rubrique 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose initiale de tirzépatide est de 2,5 mg une fois par semaine. Après 4 semaines, la dose doit être augmentée à 5 mg une fois par semaine. Si nécessaire, des augmentations de dose peuvent être effectuées par paliers de 2,5 mg après un minimum de 4 semaines à la dose en cours.

Les doses d'entretien recommandées sont de 5 mg, 10 mg et 15 mg.

La dose maximale est de 15 mg une fois par semaine.

Lorsque le tirzépatide est ajouté à un traitement en cours par metformine et/ou inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), la dose en cours de metformine et/ou d'iSGLT2 peut être conservée.

Lorsque le tirzépatide est ajouté à un traitement en cours par sulfamide hypoglycémiant et/ou insuline, une diminution de la dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie. Une auto-surveillance glycémique est nécessaire pour ajuster la dose de sulfamide hypoglycémiant et d'insuline. L'adoption d'une approche progressive de la réduction de la dose d'insuline est recommandée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Doses oubliées

En cas d'oubli, la dose doit être administrée le plus rapidement possible dans les 4 jours suivant la dose oubliée. Si plus de 4 jours se sont écoulés, la dose oubliée ne doit pas être administrée et la dose suivante doit être administrée le jour normalement prévu. Dans tous les cas, les patients peuvent ensuite reprendre leur schéma posologique hebdomadaire habituel.

Modification du schéma d'administration

Le jour de la semaine prévu pour l'injection peut être éventuellement modifié, à condition que l'intervalle entre deux doses soit d'au moins 3 jours.

Populations particulières

Patients âgés, sexe, race, origine ethnique ou poids corporel

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge, du sexe, de la race, de l'origine ethnique ou du poids corporel (voir rubriques 5.1 et 5.2). Seules des données très limitées sont disponibles chez les patients âgés de ≥ 85 ans.

Insuffisants rénaux

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale, y compris une insuffisance rénale terminale (IRT). L'expérience de l'utilisation du tirzépatide chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et une IRT est limitée. La prudence s'impose lors du traitement de ces patients par tirzépatide (voir rubrique 5.2).

Insuffisants hépatiques

Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. L'expérience de l'utilisation du tirzépatide chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. La prudence s'impose lors du traitement de ces patients par tirzépatide (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du tirzépatide chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Mounjaro doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras.

La dose peut être administrée à toute heure de la journée, au moment ou en dehors des repas.

Les sites d'injection doivent être alternés à chaque administration. Si un patient s'injecte également de l'insuline, il doit injecter Mounjaro dans un site d'injection différent.

Il doit être conseillé aux patients de lire attentivement les instructions d'utilisation incluses dans la notice avant d'administrer le médicament.

Flacon

Les patients et leurs soignants doivent être formés à la technique d'injection sous-cutanée avant d'administrer Mounjaro.

Pour plus d'informations avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pancréatite aiguë

Le tirzépatide n'a pas été étudié chez les patients ayant des antécédents de pancréatite et doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Des cas de pancréatite aiguë ont été rapportés chez des patients traités par tirzépatide.

Les patients doivent être informés des symptômes de la pancréatite aiguë. En cas de suspicion de pancréatite, le traitement par tirzépatide doit être interrompu. Si le diagnostic de pancréatite est confirmé, le traitement par tirzépatide ne doit pas être réinitié. En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévarions des enzymes pancréatiques seules ne sont pas prédictives d'une pancréatite aiguë (voir rubrique 4.8).

Hypoglycémie

Les patients traités par tirzépatide en association avec un traitement insulino-sécrétagogue (par exemple, un sulfamide hypoglycémiant) ou de l'insuline peuvent présenter un risque augmenté d'hypoglycémie. Le risque d'hypoglycémie peut être diminué en réduisant la dose du traitement insulino-sécrétagogue ou de l'insuline (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Effets gastro-intestinaux

Le tirzépatide a été associé à des effets indésirables gastro-intestinaux, notamment des nausées, des vomissements et des diarrhées (voir rubrique 4.8). Ces effets indésirables peuvent entraîner une déshydratation, qui est susceptible de conduire à une détérioration de la fonction rénale, incluant une insuffisance rénale aiguë. Les patients traités par tirzépatide doivent être avertis du risque potentiel de déshydratation dû aux effets indésirables gastro-intestinaux, et doivent prendre des précautions pour éviter une perte hydrique et des troubles électrolytiques. Cela doit être particulièrement pris en compte chez les personnes âgées, qui peuvent être plus sensibles à de telles complications.

Maladie gastro-intestinale sévère

Le tirzépatide n'a pas été étudié chez les patients ayant une maladie gastro-intestinale sévère, dont la gastroparésie sévère, et doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Rétinopathie diabétique

Le tirzépatide n'a pas été étudié chez les patients atteints de rétinopathie diabétique non proliférante nécessitant un traitement aigu, de rétinopathie diabétique proliférante ou d'œdème maculaire diabétique, et doit être utilisé avec prudence chez ces patients avec une surveillance appropriée.

Aspiration pulmonaire lors d'une anesthésie générale ou d'une sédation profonde

Des cas d'aspiration pulmonaire ont été signalés chez des patients recevant des agonistes du récepteur du GLP-1 lors d'une anesthésie générale ou d'une sédation profonde. Par conséquent, le risque accru de contenu résiduel gastrique dû au retard de vidange gastrique (voir rubrique 4.8) doit être pris en considération avant d'effectuer des procédures sous anesthésie générale ou sédation profonde.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Alcool benzylique

Ce médicament contient 5,4 mg d'alcool benzylique par dose de 0,6 mL de Mounjaro KwikPen.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le tirzépatide retarde la vidange gastrique et est donc susceptible d'influer sur le taux d'absorption des médicaments administrés par voie orale de façon concomitante. Cet effet, entraînant une diminution de la C_{max} et un retard du t_{max} , est plus prononcé au moment de l'instauration du traitement par tirzépatide.

Sur la base des résultats d'une étude avec du paracétamol, qui a été utilisé comme médicament modèle pour évaluer l'effet du tirzépatide sur la vidange gastrique, aucun ajustement de la posologie n'est attendu pour la plupart des médicaments administrés concomitamment par voie orale. Cependant, il est recommandé de surveiller les patients prenant des médicaments oraux ayant un index thérapeutique étroit (par exemple, warfarine, digoxine), en particulier au début du traitement par tirzépatide et après une augmentation de dose. Le risque d'effet différé doit également être pris en compte pour les médicaments oraux pour lesquels un délai d'action rapide est important.

Paracétamol

Après l'administration d'une dose unique de 5 mg de tirzépatide, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) du paracétamol a été réduite de 50 % et la médiane (t_{max}) a été retardée d'1 heure. L'effet du tirzépatide sur l'absorption orale du paracétamol dépend de la dose et du temps. À faibles doses (0,5 et 1,5 mg), il n'y a eu qu'une modification mineure de l'exposition au paracétamol. Après quatre prises hebdomadaires consécutives de tirzépatide (5/5/8/10 mg), aucun effet n'a été observé sur la C_{max} et le t_{max} du paracétamol. L'exposition totale (ASC) n'a pas été affectée. Aucun ajustement de la dose de paracétamol n'est nécessaire lorsqu'il est administré avec le tirzépatide.

Contraceptifs oraux

L'administration d'un contraceptif oral combiné (0,035 mg d'éthinylestradiol plus 0,25 mg de norgestimate, un promédicament de la norelgestromine) en présence d'une dose unique de tirzépatide (5 mg) a entraîné une réduction de la C_{max} et de l'aire sous la courbe (ASC) du contraceptif oral. La C_{max} de l'éthinylestradiol a été réduite de 59 % et l'ASC de 20 % avec un retard du t_{max} de 4 heures. La C_{max} de la norelgestromine a été réduite de 55 % et l'ASC de 23 % avec un retard du t_{max} de 4,5 heures. La C_{max} du norgestimate a été réduite de 66 % et l'ASC de 20 % avec un retard du t_{max} de 2,5 heures. Cette réduction de l'exposition après une dose unique de tirzépatide n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Aucun ajustement de la dose des contraceptifs oraux n'est nécessaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception lorsqu'elles sont traitées par tirzépatide.

Grossesse

Il n'existe peu ou pas de données concernant l'utilisation du tirzépatide chez la femme enceinte. Les études chez les animaux ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'utilisation du tirzépatide n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. En cas de projet de grossesse ou en cas de grossesse, le traitement par tirzépatide doit être interrompu. Le tirzépatide doit être arrêté au moins 1 mois avant un projet de grossesse en raison de sa longue demi-vie (voir rubrique 5.2).

Allaitement

L'excrétion de tirzépatide dans le lait maternel est inconnue. Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir d'utiliser le tirzépatide en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

L'effet du tirzépatide sur la fertilité chez l'homme est inconnu.

Les études chez l'animal avec le tirzépatide n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs sur la fertilité (voir rubrique 5.3.).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le tirzépatide n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés des précautions à prendre pour éviter une hypoglycémie lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines lorsque le tirzépatide est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans 12 études de phase 3 terminées, 8 158 patients ont été exposés au tirzépatide seul ou en association avec d'autres agents hypoglycémiants. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des troubles gastro-intestinaux principalement d'intensité légère à modérée. L'incidence des nausées, des diarrhées et des vomissements était plus élevée pendant la période d'escalade de dose puis diminuait au cours du temps (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont issus des études cliniques et sont listés par classe de système d'organe et par ordre décroissant de fréquence (très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100, < 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1\,000, < 1/100$; rare : $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$; très rare : $< 1/10\,000$). Dans chaque groupe, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence.

Tableau 1. Effets indésirables

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système immunitaire		Réactions d'hypersensibilité		Réaction anaphylactique [#] , Angioédème [#]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie ^{1*} en cas d'utilisation avec un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline	Hypoglycémie ^{1*} en cas d'utilisation avec la metformine et un inhibiteur du SGLT2, Diminution de l'appétit ¹	Hypoglycémie ^{1*} en cas d'utilisation avec la metformine, Perte de poids ¹	
Affections du système nerveux		Sensations vertigineuses ²	Dysgueusie, Dysesthésie	

Affections vasculaires		Hypotension ²		
Affections gastro-intestinales	Nausée, Diarrhée, Vomissement ³ , Douleur abdominale ³ , Constipation ³	Dyspepsie, Distension abdominale, Éructation, Flatulence, Reflux gastro-œsophagien	Lithiase biliaire, Cholécystite, Pancréatite aiguë, Retard de la vidange gastrique	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Perte de cheveux ²		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue [†] , Réactions au site d'injection	Douleur au site d'injection	
Investigations		Augmentation de la fréquence cardiaque, Élévation de la lipase, Élévation de l'amylase Augmentation de la calcitonine sérique ⁴		

[#]Rapporté après la commercialisation

^{*}Hypoglycémie définie ci-dessous.

[†]Fatigue comprend les termes fatigue, asthénie, malaise et léthargie.

¹ Effet indésirable qui s'applique uniquement aux patients ayant un diabète de type 2 (DT2).

² Effet indésirable qui s'applique principalement aux patients en surpoids ou en situation d'obésité, avec ou sans DT2.

³ La fréquence de survenue de l'effet indésirable était très fréquente dans les essais dédiés au contrôle du poids et au SAHOS, et fréquente dans les essais dédiés au DT2.

⁴ La fréquence de survenue de l'effet indésirable était fréquente dans les essais dédiés au contrôle du poids, et peu fréquente dans les essais dédiés au DT2 et au SAHOS.

Description de certains effets indésirables

Réactions d'hypersensibilité

Dans l'ensemble des essais contrôlés versus placebo dédiés au DT2, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées avec le tirzépatide, parfois sévères (par exemple, urticaire et eczéma) ; des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez 3,2 % des patients traités par tirzépatide et chez 1,7 % des patients traités par placebo. Des cas rares de réaction anaphylactique et d'angioédème ont été rapportés après la commercialisation du tirzépatide.

Dans 3 essais contrôlés versus placebo dédiés au contrôle du poids et dans 2 essais contrôlés versus placebo dédiés au SAHOS, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées avec le tirzépatide, parfois sévères (par exemple, éruption cutanée et dermatite) ; des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez 3,0 - 5,0 % des patients traités par tirzépatide et chez 2,1 - 3,8 % des patients traités par placebo.

Hypoglycémie chez les patients ayant un diabète de type 2

Études dédiées au diabète de type 2

Une hypoglycémie cliniquement significative (glycémie < 3,0 mmol/L (< 54 mg/dL) ou une hypoglycémie sévère (nécessitant l'assistance d'une tierce personne)) est survenue chez 10 à 14 % des patients (0,14 à 0,16 événements/patient-année) lorsque le tirzépatide a été ajouté à un sulfamide

hypoglycémiant et chez 14 à 19 % des patients (0,43 à 0,64 événements/patient-année) lorsque le tirzépatide a été ajouté à l'insuline basale.

Le taux d'hypoglycémies cliniquement significatives avec l'administration du tirzépatide en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments antidiabétiques oraux ne dépassait pas 0,04 événement/patient-année (voir tableau 1 et rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Dans les études cliniques de phase 3, 10 patients (0,2 %) ont rapporté 12 épisodes d'hypoglycémie sévère. Parmi ces 10 patients, 5 (0,1 %) étaient sous insuline glargin ou un sulfamide hypoglycémiant et ont rapporté 1 épisode chacun.

Étude dédiée au contrôle du poids

Dans un essai de phase 3 contrôlé versus placebo dédié au contrôle du poids chez des patients avec DT2, une hypoglycémie (glycémie < 3,0 mmol/L (< 54 mg/dL)) a été rapportée chez 4,2 % des patients traités par tirzépatide contre 1,3 % des patients traités par placebo. Dans cet essai, les patients prenant du tirzépatide en association avec un sécrétagogue de l'insuline (par exemple, un sulfamide hypoglycémiant) présentaient une incidence d'hypoglycémie plus élevée (10,3 %) par rapport aux patients traités par tirzépatide ne prenant pas de sulfamide hypoglycémiant (2,1 %). Aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été signalé.

Réactions indésirables gastro-intestinales

Dans les études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au DT2, les troubles gastro-intestinaux ont été augmentés de manière dose-dépendante dans les groupes tirzépatide 5 mg (37,1 %), 10 mg (39,6 %) et 15 mg (43,6 %) par rapport au placebo (20,4 %). Des nausées sont survenues chez respectivement 12,2 %, 15,4 % et 18,3 % versus 4,3 % des patients et des diarrhées chez respectivement 11,8 %, 13,3 % et 16,2 % versus 8,9 % des patients, dans les groupes tirzépatide 5 mg, 10 mg et 15 mg versus placebo. Les effets indésirables gastro-intestinaux étaient principalement d'intensité légère (74 %) ou modérée (23,3 %). L'incidence des nausées, des vomissements et des diarrhées était plus élevée pendant la période d'escalade de dose et diminuait au cours du temps.

Plus de patients ont arrêté définitivement le traitement en raison de la survenue d'un événement gastro-intestinal dans les groupes tirzépatide 5 mg (3,0 %), 10 mg (5,4 %) et 15 mg (6,6 %) par rapport au groupe placebo (0,4 %).

Dans une étude de phase 3 contrôlée versus placebo dédiée au contrôle du poids chez des patients sans DT2, les troubles gastro-intestinaux étaient augmentés dans les groupes tirzépatide 5 mg (55,6 %), 10 mg (60,8 %) et 15 mg (59,2 %) par rapport au placebo (30,3 %). Des nausées sont survenues chez respectivement 24,6 %, 33,3 % et 31,0 % versus 9,5 % des patients et des diarrhées chez respectivement 18,7 %, 21,2 % et 23,0 % versus 7,3 % des patients, dans les groupes tirzépatide 5 mg, 10 mg et 15 mg versus placebo. Les effets indésirables gastro-intestinaux étaient principalement d'intensité légère (60,8 %) ou modérée (34,6 %). L'incidence des nausées, des vomissements et des diarrhées était plus élevée pendant la période d'escalade de dose et diminuait au cours du temps.

Plus de patients ont arrêté définitivement le traitement de l'étude en raison de la survenue d'un événement gastro-intestinal dans les groupes tirzépatide 5 mg (1,9 %), 10 mg (4,4 %) et 15 mg (4,1 %) par rapport au groupe placebo (0,5 %).

Événements liés à la vésicule biliaire

Dans 3 études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au contrôle du poids, l'incidence globale de cholécystite et de cholécystite aiguë était respectivement de 0,6 % et de 0,2 % chez les patients traités par tirzépatide et par placebo.

Dans 3 études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au contrôle du poids et dans 2 études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil

(SAHOS), une maladie aiguë de la vésicule biliaire a été rapportée chez jusqu'à 2,0 % des patients traités par tirzépatide et chez jusqu'à 1,6 % des patients traités par placebo.

Dans les études de phase 3 dédiées au contrôle du poids, les événements aigus de la vésicule biliaire étaient positivement corrélés à la perte de poids.

Immunogénicité

Il n'a été constaté aucun signe d'altération du profil pharmacocinétique ni aucune incidence sur l'efficacité du tirzépatide liés au développement d'anticorps anti-médicaments (AAM) ou d'anticorps neutralisants.

Dans les études cliniques de phase 3 dédiées au DT2, la présence d'AAM a été recherchée chez 5 025 patients traités par tirzépatide. Parmi eux, 51,1 % ont développé des AAM apparus au cours de la période de traitement. Chez 38,3 % des patients évalués, les AAM apparus pendant le traitement étaient persistants (les AAM apparus pendant le traitement sont restés présents pendant une période de 16 semaines ou plus). Des anticorps neutralisants contre l'activité du tirzépatide sur les récepteurs du GIP (polypeptide insulinotrope dépendant du glucose) et du GLP-1 (peptide-1 apparenté au glucagon) étaient retrouvés chez respectivement 1,9 % et 2,1 % des patients, et des anticorps neutralisants dirigés contre le GIP natif et le GLP-1 natif étaient retrouvés chez respectivement 0,9 % et 0,4 % des patients.

Dans les 4 études de phase 3 dédiées au contrôle du poids et les 2 études de phase 3 dédiées au SAHOS, la présence d'AAM a été recherchée chez 3 710 patients traités par tirzépatide. Parmi eux, 60,6 - 65,1 % ont développé des AAM apparus au cours de la période de traitement. Chez 46,5 - 51,3 % des patients évalués, les AAM apparus pendant le traitement étaient persistants. Des anticorps neutralisants contre l'activité du tirzépatide sur les récepteurs du GIP et du GLP-1 étaient retrouvés chez jusqu'à respectivement 2,3 % et 2,3 % des patients, et des anticorps neutralisants dirigés contre le GIP natif et le GLP-1 natif étaient retrouvés chez jusqu'à 0,7 % et 0,1 % des patients respectivement.

Fréquence cardiaque

Dans les études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au DT2, le traitement par tirzépatide a entraîné une augmentation moyenne maximale de la fréquence cardiaque de 3 à 5 battements par minute. L'augmentation moyenne maximale de la fréquence cardiaque chez les patients sous placebo était de 1 battement par minute.

Le pourcentage de patients ayant présenté une modification par rapport à l'inclusion de la fréquence cardiaque > 20 bpm pendant 2 visites consécutives ou plus était de respectivement 2,1 %, 3,8 % et 2,9 % pour le tirzépatide 5 mg, 10 mg et 15 mg, contre 2,1 % pour le placebo.

De légères augmentations moyennes de l'intervalle PR ont été observées avec le tirzépatide par rapport au placebo (augmentation moyenne de 1,4 à 3,2 msec et diminution moyenne de 1,4 msec respectivement). Aucune différence n'a été observée pour les arythmies et les troubles de la conduction cardiaque apparus sous traitement entre le tirzépatide 5 mg, 10 mg, 15 mg et le placebo (respectivement 3,8 %, 2,1 %, 3,7 % et 3 %).

Dans 3 études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au contrôle du poids, le traitement par tirzépatide a entraîné une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 3 battements par minute. Il n'y a pas eu d'augmentation moyenne de la fréquence cardiaque chez les patients traités par placebo.

Dans une étude contrôlée versus placebo dédiée au contrôle du poids chez des patients sans DT2, le pourcentage de patients ayant présenté une modification par rapport à l'inclusion de la fréquence cardiaque > 20 bpm pendant 2 visites consécutives ou plus était de respectivement 2,4 %, 4,9 % et 6,3 % pour le tirzépatide 5 mg, 10 mg et 15 mg, contre 1,2 % pour le placebo.

De légères augmentations moyennes de l'intervalle PR ont été observées avec le tirzépatide et le placebo (augmentation moyenne de 0,3 à 1,4 msec et de 0,5 msec respectivement). Aucune différence n'a été observée pour les arythmies et les troubles de la conduction cardiaque apparus sous traitement entre le tirzépatide 5 mg, 10 mg, 15 mg et le placebo (respectivement 3,7 %, 3,3 %, 3,3 % et 3,6 %).

Réactions au site d'injection

Dans les études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au DT2, les réactions au site d'injection ont été augmentées pour le tirzépatide (3,2 %) par rapport au placebo (0,4 %).

Dans 3 études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au contrôle du poids et 2 études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au SAHOS, les réactions au site d'injection ont été augmentées pour le tirzépatide (8,0 – 8,6 %) par rapport au placebo (1,8 – 2,6 %).

Globalement, dans les études de phase 3, les signes et symptômes de réactions au site d'injection les plus fréquemment rapportés étaient des érythèmes et des prurits. L'intensité maximale des réactions au site d'injection chez les patients était légère (91 %) ou modérée (9 %). Aucune réaction au site d'injection n'était grave.

Enzymes pancréatiques

Dans les études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au DT2, le traitement par tirzépatide a entraîné des augmentations moyennes de 33 % à 38 % de l'amylase pancréatique et de 31 % à 42 % de la lipase pancréatique par rapport à l'inclusion. Les patients sous placebo ont présenté une augmentation de 4 % de l'amylase par rapport à l'inclusion et aucune variation n'a été observée pour la lipase.

Dans 3 études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au contrôle du poids et 2 études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au SAHOS, le traitement par tirzépatide a entraîné des augmentations moyennes de 23 – 24,6 % de l'amylase pancréatique et de 34 – 39 % de la lipase pancréatique par rapport à l'inclusion. Les patients sous placebo ont présenté une augmentation de 0,7 – 1,8 % de l'amylase et de 3,5 – 5,7 % de la lipase par rapport à l'inclusion.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#)

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, un traitement symptomatique approprié doit être mis en place en fonction des signes cliniques et des symptômes du patient. Les patients peuvent présenter des réactions indésirables gastro-intestinales, notamment des nausées. Il n'existe aucun antidote spécifique à un surdosage de tirzépatide. Une période d'observation prolongée et un traitement de ces symptômes peuvent s'avérer nécessaires, en tenant compte de la demi-vie du tirzépatide (environ 5 jours).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le traitement du diabète, médicaments hypoglycémiants, à l'exclusion des insulines, Code ATC : A10BX16

Mécanisme d'action

Le tirzépatide est un agoniste des récepteurs du GIP et du GLP-1 à action prolongée, hautement sélectif vis-à-vis des récepteurs du GIP et du GLP-1 humains. Le tirzépatide a une forte affinité avec les récepteurs du GIP et du GLP-1. L'activité du tirzépatide sur le récepteur du GIP est similaire à celle du GIP natif. L'activité du tirzépatide sur le récepteur du GLP-1 est inférieure à celle du GLP-1 natif. Les deux récepteurs sont exprimés sur les cellules endocrines α et β du pancréas, dans le cœur, le système vasculaire, les cellules immunitaires (leucocytes), les intestins et les reins. Les récepteurs du GIP sont également exprimés sur les adipocytes.

De plus, les récepteurs du GIP et du GLP-1 sont exprimés dans des zones du cerveau importantes pour la régulation de l'appétit. Des études chez l'animal montrent que le tirzépatide se distribue et active des neurones des régions du cerveau impliquées dans la régulation de l'appétit et de la prise alimentaire. Des études chez l'animal montrent que le tirzépatide peut moduler l'utilisation des graisses via le récepteur du GIP. Dans les adipocytes humains cultivés in vitro, le tirzépatide agit sur les récepteurs du GIP pour réguler la captation du glucose et moduler la captation des lipides et la lipolyse.

Contrôle glycémique

Le tirzépatide améliore le contrôle glycémique en abaissant les concentrations de glucose à jeun et postprandiales chez les patients ayant un diabète de type 2, par le biais de plusieurs mécanismes.

Régulation de l'appétit et métabolisme énergétique

Le tirzépatide réduit le poids corporel et la masse grasse corporelle. La perte de poids corporel est principalement due à une réduction de la masse grasse. Les mécanismes associés à la réduction du poids corporel et de la masse grasse corporelle impliquent une diminution de l'apport alimentaire grâce à la régulation de l'appétit. Des études cliniques montrent que le tirzépatide réduit l'apport énergétique et l'appétit en augmentant la sensation de satiété et de rassasiement, et en réduisant la sensation de faim. Le tirzépatide réduit également l'intensité des envies alimentaires et les préférences pour les aliments riches en sucres et en graisses. Le tirzépatide module l'utilisation des graisses.

Effets pharmacodynamiques

Sécrétion d'insuline

Le tirzépatide augmente la sensibilité au glucose des cellules β du pancréas. Il améliore la première et la seconde phase de la sécrétion d'insuline de manière glucose-dépendante.

Dans une étude de clamp hyperglycémique chez des patients ayant un diabète de type 2, le tirzépatide a été comparé à un placebo et au sémaglutide 1 mg, un agoniste sélectif des récepteurs du GLP-1, en termes de sécrétion d'insuline. Le tirzépatide 15 mg a amélioré l'insulinosécrétion de première et seconde phase de respectivement 466 % et 302 % par rapport à l'inclusion. Il n'a été observé aucune variation de l'insulinosécrétion de première et seconde phase pour le placebo.

Sensibilité à l'insuline

Le tirzépatide améliore la sensibilité à l'insuline.

Le tirzépatide 15 mg a amélioré de 63 % la sensibilité à l'insuline du corps entier, évaluée par la valeur M, une mesure de l'absorption tissulaire du glucose à l'aide d'un clamp euglycémique hyperinsulinémique. La valeur M est restée inchangée pour le placebo.

Chez les patients en situation d'obésité ou en surpoids, et chez les patients ayant un diabète de type 2 (quel que soit le poids corporel), le tirzépatide entraîne une perte de poids qui est susceptible de contribuer à l'amélioration de la sensibilité à l'insuline.

Concentration de glucagon

Le tirzépatide a réduit les concentrations de glucagon à jeun et postprandiales de manière glucose-dépendante. Le tirzépatide 15 mg a réduit la concentration de glucagon à jeun de 28 % et l'ASC du glucagon après un repas mixte de 43 %, comparativement à une absence de variation pour le placebo.

Vidange gastrique

Le tirzépatide retarde la vidange gastrique, ce qui peut ralentir l'absorption du glucose après les repas et avoir un effet bénéfique sur la glycémie postprandiale. Le retard de la vidange gastrique induit par le tirzépatide diminue avec le temps.

Efficacité et sécurité cliniques

Diabète de type 2

La sécurité et l'efficacité du tirzépatide ont été évaluées dans cinq études internationales contrôlées et randomisées de phase 3 (SURPASS 1 à 5) ayant comme objectif principal l'évaluation du contrôle glycémique. Les études ont inclus 6 263 patients traités, ayant un diabète de type 2 (4 199 traités par tirzépatide). Les objectifs secondaires incluaient le poids corporel, le pourcentage de patients atteignant les objectifs de perte de poids, la glycémie à jeun et le pourcentage de patients ayant atteint l'HbA1c cible. Les cinq études de phase 3 ont évalué le tirzépatide 5 mg, 10 mg et 15 mg. Tous les patients traités par tirzépatide ont commencé avec une dose de 2,5 mg pendant 4 semaines. Ensuite, la dose de tirzépatide a été augmentée de 2,5 mg toutes les 4 semaines jusqu'à ce qu'ils aient atteint la dose qui leur était assignée.

Dans toutes les études, le traitement par tirzépatide a montré des réductions durables, statistiquement significatives et cliniquement pertinentes par rapport à l'inclusion de l'HbA1c comme objectif principal comparativement au placebo ou au traitement par comparateur actif (sémaglutide, insuline dégludec et insuline glargin) pendant une durée allant jusqu'à 1 an. Dans une étude, ces effets se sont maintenus jusqu'à 2 ans. Des réductions statistiquement significatives et cliniquement pertinentes du poids corporel par rapport à l'inclusion ont aussi été démontrées. Les résultats des études de phase 3 sont présentés ci-dessous d'après les données de traitement hors traitement de secours dans la population en intention de traiter (*modified intent-to-treat*, mITT) composée de tous les patients randomisés ayant été exposés à au moins 1 dose du traitement à l'étude, à l'exclusion des patients ayant arrêté le traitement à l'étude en raison d'une inclusion par erreur.

SURPASS-1 – Monothérapie

Dans une étude contrôlée versus placebo en double aveugle d'une durée de 40 semaines, 478 patients présentant un contrôle glycémique inadéquat avec un régime alimentaire et de l'exercice physique ont été randomisés pour recevoir du tirzépatide 5 mg, 10 mg ou 15 mg une fois par semaine ou un placebo. L'âge moyen des patients était de 54 ans et 52 % étaient des hommes. À l'inclusion, la durée moyenne de leur diabète était de 5 ans et l'IMC moyen était de 32 kg/m².

Tableau 2. SURPASS-1 : Résultats à la semaine 40

		Tirzépatide 5 mg	Tirzépatide 10 mg	Tirzépatide 15 mg	Placebo
Population mITT (n)		121	121	120	113
HbA_{1c} (%)	À l'inclusion (moyenne)	7,97	7,88	7,88	8,08
	Variation depuis l'inclusion	-1,87##	-1,89##	-2,07##	+0,04
	Différence par rapport au placebo [IC 95 %]	-1,91** [-2,18 ; -1,63]	-1,93** [-2,21 ; -1,65]	-2,11** [-2,39 ; -1,83]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	À l'inclusion (moyenne)	63,6	62,6	62,6	64,8
	Variation depuis l'inclusion	-20,4##	-20,7##	-22,7##	+0,4
	Différence par rapport au placebo [IC 95 %]	-20,8** [-23,9 ; -17,8]	-21,1** [-24,1 ; -18,0]	-23,1** [-26,2 ; -20,0]	-
Patients (%) atteignant une HbA_{1c}	< 7 %	86,8**	91,5**	87,9**	19,6
	≤ 6,5 %	81,8††	81,4††	86,2††	9,8
	< 5,7 %	33,9**	30,5**	51,7**	0,9
Glycémie à jeun (mmol/L)	À l'inclusion (moyenne)	8,5	8,5	8,6	8,6
	Variation depuis l'inclusion	-2,4##	-2,6##	-2,7##	+0,7#
	Différence par rapport au placebo [IC 95 %]	-3,13** [-3,71 ; -2,56]	-3,26** [-3,84 ; -2,69]	-3,45** [-4,04 ; -2,86]	-
Glycémie à jeun (mg/dL)	À l'inclusion (moyenne)	153,7	152,6	154,6	155,2
	Variation depuis l'inclusion	-43,6##	-45,9##	-49,3##	+12,9#
	Différence par rapport au placebo [IC 95 %]	-56,5** [-66,8 ; -46,1]	-58,8** [-69,2 ; -48,4]	-62,1** [-72,7 ; -51,5]	-
Poids corporel (kg)	À l'inclusion (moyenne)	87,0	85,7	85,9	84,4
	Variation depuis l'inclusion	-7,0##	-7,8##	-9,5##	-0,7
	Différence par rapport au placebo [IC 95 %]	-6,3** [-7,8 ; -4,7]	-7,1** [-8,6 ; -5,5]	-8,8** [-10,3 ; -7,2]	-
Patients (%) atteignant une perte de poids	≥ 5 %	66,9††	78,0††	76,7††	14,3
	≥ 10 %	30,6††	39,8††	47,4††	0,9
	≥ 15 %	13,2†	17,0†	26,7†	0,0

*p < 0,05, **p < 0,001 pour la supériorité, ajusté pour tests multiples.

†p < 0,05, ††p < 0,001 pour la comparaison au placebo, non ajusté pour tests multiples.

#p < 0,05, ##p < 0,001 pour la comparaison par rapport à l'inclusion, non ajusté pour tests multiples.

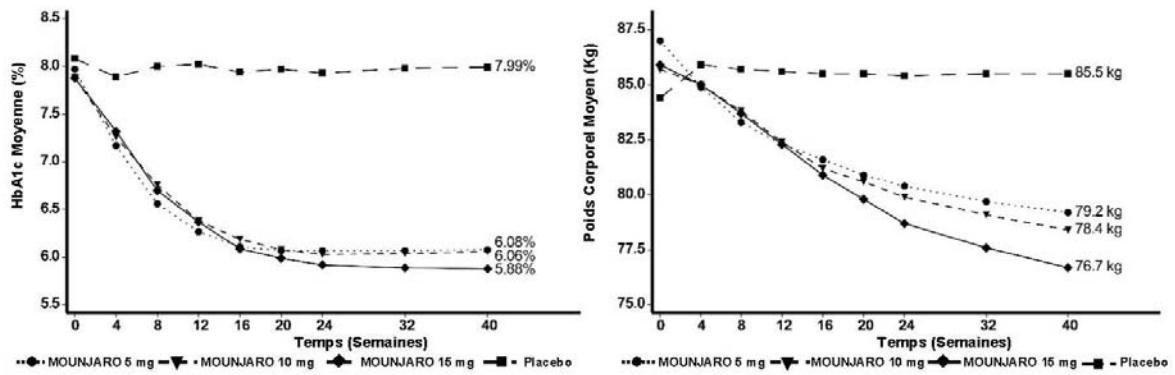


Tableau 3. SURPASS-2 : Résultats à la semaine 40

		Tirzépatide 5 mg	Tirzépatide 10 mg	Tirzépatide 15 mg	Sémaglutide 1 mg
Population mITT (n)		470	469	469	468
HbA_{1c} (%)	À l'inclusion (moyenne)	8,33	8,31	8,25	8,24
	Variation depuis l'inclusion	-2,09##	-2,37##	-2,46##	-1,86##
	Différence par rapport au sémaglutide [IC 95 %]	-0,23** [-0,36 ; -0,10]	-0,51** [-0,64 ; -0,38]	-0,60** [-0,73 ; -0,47]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	À l'inclusion (moyenne)	67,5	67,3	66,7	66,6
	Variation depuis l'inclusion	-22,8##	-25,9##	-26,9##	-20,3##
	Différence par rapport au sémaglutide [IC 95 %]	-2,5** [-3,9 ; -1,1]	-5,6** [-7,0 ; -4,1]	-6,6** [-8,0 ; -5,1]	N/A
Patients (%) atteignant une HbA_{1c}	< 7 %	85,5*	88,9**	92,2**	81,1
	≤ 6,5 %	74,0†	82,1††	87,1††	66,2
	< 5,7 %	29,3††	44,7**	50,9**	19,7
Glycémie à jeun (mmol/L)	À l'inclusion (moyenne)	9,67	9,69	9,56	9,49
	Variation depuis l'inclusion	-3,11##	-3,42##	-3,52##	-2,70##
	Différence par rapport au sémaglutide [IC 95 %]	-0,41† [-0,65 ; -0,16]	-0,72†† [-0,97 ; -0,48]	-0,82†† [-1,06 ; -0,57]	-
Glycémie à jeun (mg/dL)	À l'inclusion (moyenne)	174,2	174,6	172,3	170,9
	Variation depuis l'inclusion	-56,0##	-61,6##	-63,4##	-48,6##
	Différence par rapport au sémaglutide [IC 95 %]	-7,3† [-11,7 ; -3,0]	-13,0†† [-17,4 ; -8,6]	-14,7†† [-19,1 ; -10,3]	-
Poids corporel (kg)	À l'inclusion (moyenne)	92,6	94,9	93,9	93,8
	Variation depuis l'inclusion	-7,8##	-10,3##	-12,4##	-6,2##
	Différence par rapport au sémaglutide [IC 95 %]	-1,7** [-2,6 ; -0,7]	-4,1** [-5,0 ; -3,2]	-6,2** [-7,1 ; -5,3]	-
Patients (%) atteignant une perte de poids	≥ 5 %	68,6†	82,4††	86,2††	58,4
	≥ 10 %	35,8††	52,9††	64,9††	25,3
	≥ 15 %	15,2†	27,7††	39,9††	8,7

* p < 0,05, ** p < 0,001 pour la supériorité, ajusté pour tests multiples.

† p < 0,05, †† p < 0,001 pour la comparaison au sémaglutide 1 mg, non ajusté pour tests multiples.

p < 0,05, ## p < 0,001 pour la comparaison par rapport à l'inclusion, non ajusté pour tests multiples.

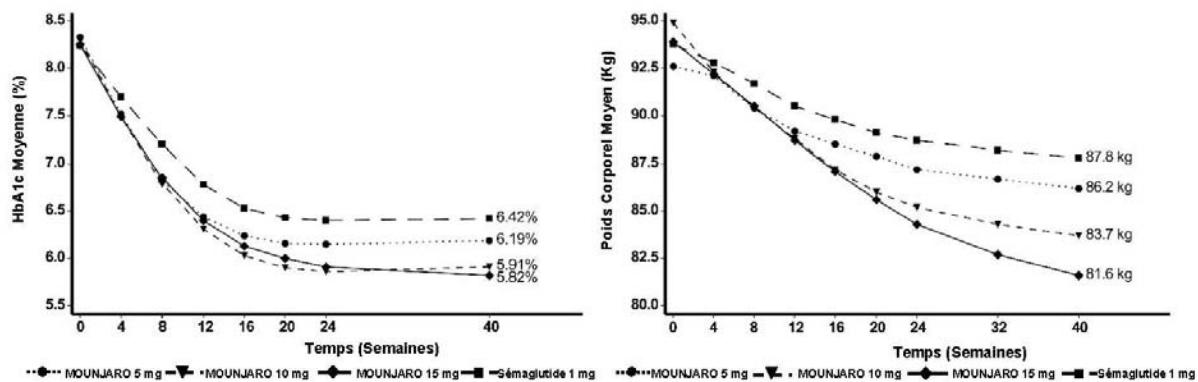


Figure 2. HbA_{1c} moyenne (%) et poids corporel moyen (kg) de l'inclusion à la semaine 40

SURPASS-3 - En association avec la metformine, avec ou sans iSGLT2

Dans une étude en ouvert d'une durée de 52 semaines contrôlée versus comparateur actif, 1 444 patients ont été randomisés pour recevoir du tirzépatide 5 mg, 10 mg ou 15 mg une fois par semaine ou de l'insuline dégludec, tous en association avec la metformine avec ou sans iSGLT2. 32 % des patients utilisaient un iSGLT2 à l'inclusion. À l'inclusion, les patients avaient un diabète depuis 8 ans en moyenne, un IMC moyen de 34 kg/m², un âge moyen de 57 ans et 56 % étaient des hommes.

Les patients traités par insuline dégludec ont démarré à une dose de 10 unités/jour qui a été ajustée selon un algorithme ciblant une glycémie à jeun < 5 mmol/L. La dose moyenne d'insuline dégludec à la semaine 52 était de 49 unités/jour.

Tableau 4. SURPASS-3 : Résultats à la semaine 52

		Tirzépatide 5 mg	Tirzépatide 10 mg	Tirzépatide 15 mg	Insuline dégludec titrée
Population mITT (n)		358	360	358	359
HbA_{1c} (%)	À l'inclusion (moyenne)	8,17	8,19	8,21	8,13
	Variation depuis l'inclusion	-1,93 ^{##}	-2,20 ^{##}	-2,37 ^{##}	-1,34 ^{##}
	Différence par rapport à l'insuline dégludec [IC 95 %]	-0,59 ^{**} [-0,73 ; -0,45]	-0,86 ^{**} [-1,00 ; -0,72]	-1,04 ^{**} [-1,17 ; -0,90]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	À l'inclusion (moyenne)	65,8	66,0	66,3	65,4
	Variation depuis l'inclusion	-21,1 ^{##}	-24,0 ^{##}	-26,0 ^{##}	-14,6 ^{##}
	Différence par rapport à l'insuline dégludec [IC 95 %]	-6,4 ^{**} [-7,9 ; -4,9]	-9,4 ^{**} [-10,9 ; -7,9]	-11,3 ^{**} [-12,8 ; -9,8]	-
Patients (%) atteignant une HbA_{1c}	< 7 %	82,4 ^{**}	89,7 ^{**}	92,6 ^{**}	61,3
	≤ 6,5 %	71,4 ^{††}	80,3 ^{††}	85,3 ^{††}	44,4
	< 5,7 %	25,8 ^{††}	38,6 ^{††}	48,4 ^{††}	5,4
Glycémie à jeun (mmol/L)	À l'inclusion (moyenne)	9,54	9,48	9,35	9,24
	Variation depuis l'inclusion	-2,68 ^{##}	-3,04 ^{##}	-3,29 ^{##}	-3,09 ^{##}
	Différence par rapport à l'insuline dégludec [IC 95 %]	0,41 [†] [0,14 ; 0,69]	0,05 [-0,24 ; 0,33]	-0,20 [-0,48 ; 0,08]	-
Glycémie à jeun (mg/dL)	À l'inclusion (moyenne)	171,8	170,7	168,4	166,4
	Variation depuis l'inclusion	-48,2 ^{##}	-54,8 ^{##}	-59,2 ^{##}	-55,7 ^{##}
	Différence par rapport à l'insuline dégludec [IC 95 %]	7,5 [†] [2,4 ; 12,5]	0,8 [-4,3 ; 5,9]	-3,6 [-8,7 ; 1,5]	-
Poids corporel (kg)	À l'inclusion (moyenne)	94,5	94,3	94,9	94,2
	Variation depuis l'inclusion	-7,5 ^{##}	-10,7 ^{##}	-12,9 ^{##}	+2,3 ^{##}
	Différence par rapport à l'insuline dégludec [IC 95 %]	-9,8 ^{**} [-10,8 ; -8,8]	-13,0 ^{**} [-14,0 ; -11,9]	-15,2 ^{**} [-16,2 ; -14,2]	-
Patients (%) atteignant une perte de poids	≥ 5 %	66,0 ^{††}	83,7 ^{††}	87,8 ^{††}	6,3
	≥ 10 %	37,4 ^{††}	55,7 ^{††}	69,4 ^{††}	2,9
	≥ 15 %	12,5 ^{††}	28,3 ^{††}	42,5 ^{††}	0,0

* p < 0,05, ** p < 0,001 pour la supériorité, ajusté pour tests multiples.

† p < 0,05, †† p < 0,001 pour la comparaison à l'insuline dégludec, non ajusté pour tests multiples.

p < 0,05, ## p < 0,001 pour la comparaison par rapport à l'inclusion, non ajusté pour tests multiples.

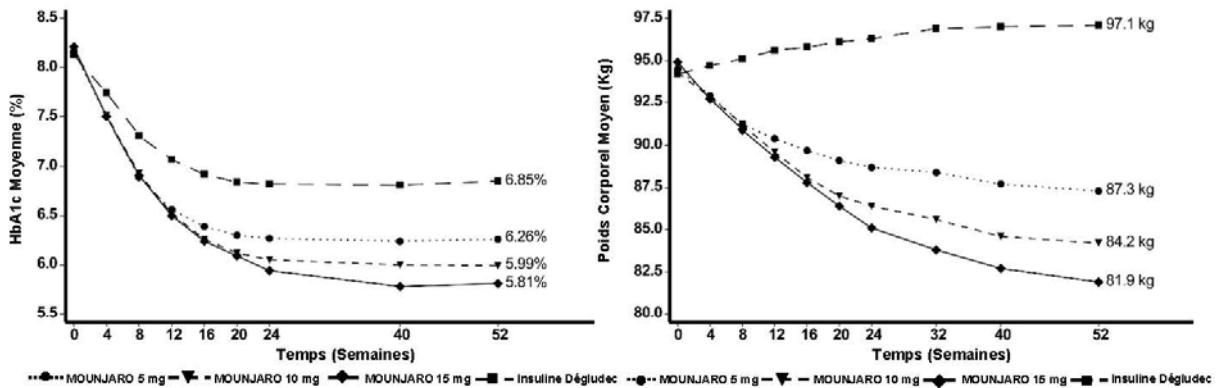


Figure 3. HbA_{1c} moyenne (%) et du poids corporel moyen (kg) de l'inclusion à la semaine 52

Mesure en continu du glucose (MCG)

Un sous-ensemble de patients (N = 243) a participé à une évaluation du profil glycémique sur 24 heures capturé par MCG en aveugle. À 52 semaines, les patients traités par tirzépatide (doses combinées de 10 mg et 15 mg) ont passé significativement plus de temps avec des valeurs de glucose dans la plage euglycémique définie comme 71 à 140 mg/dL (3,9 à 7,8 mmol/L) par rapport aux patients traités par insuline dégludec, avec respectivement 73 % et 48 % de la période des 24 heures.

SURPASS-4 – En association avec 1-3 antidiabétiques oraux : metformine, sulfamides hypoglycémiants ou iSGLT2

Dans une étude en ouvert contrôlée versus comparateur actif d'une durée allant jusqu'à 104 semaines (critère principal d'évaluation à 52 semaines), 2 002 patients ayant un diabète de type 2 et à risque cardiovasculaire augmenté ont été randomisés pour recevoir du tirzépatide 5 mg, 10 mg ou 15 mg une fois par semaine ou de l'insuline glargin une fois par jour en complément de leur traitement par metformine (95 %) et/ou sulfamides hypoglycémiants (54 %) et/ou iSGLT2 (25 %). À l'inclusion, les patients avaient un diabète depuis 12 ans en moyenne, un IMC moyen de 33 kg/m², un âge moyen de 64 ans et 63 % étaient des hommes. Les patients traités par insuline glargin ont démarré à une dose de 10 unités/jour qui a été ajustée selon un algorithme ciblant une glycémie à jeun < 5,6 mmol/L. La dose moyenne d'insuline glargin à la semaine 52 était de 44 unités/jour.

Tableau 5. SURPASS-4 : Résultats à la semaine 52

	Tirzépatide 5 mg	Tirzépatide 10 mg	Tirzépatide 15 mg	Insuline glarginé titrée
Population mITT (n)	328	326	337	998
52 semaines				
HbA_{1c} (%)	À l'inclusion (moyenne)	8,52	8,60	8,52
	Variation depuis l'inclusion	-2,24 ^{##}	-2,43 ^{##}	-2,58 ^{##}
	Différence par rapport à l'insuline glarginé [IC 95 %]	-0,80 ^{**} [-0,92 ; -0,68]	-0,99 ^{**} [-1,11 ; -0,87]	-1,14 ^{**} [-1,26 ; -1,02]
HbA_{1c} (mmol/mol)	À l'inclusion (moyenne)	69,6	70,5	69,6
	Variation depuis l'inclusion	-24,5 ^{##}	-26,6 ^{##}	-28,2 ^{##}
	Différence par rapport à l'insuline glarginé [IC 95 %]	-8,8 ^{**} [-10,1 ; -7,4]	-10,9 ^{**} [-12,3 ; -9,6]	-12,5 ^{**} [-13,8 ; -11,2]
Patients (%) atteignant une HbA_{1c}	< 7 %	81,0 ^{**}	88,2 ^{**}	90,7 ^{**}
	≤ 6,5 %	66,0 ^{††}	76,0 ^{††}	81,1 ^{††}
	< 5,7 %	23,0 ^{††}	32,7 ^{††}	43,1 ^{††}
Glycémie à jeun (mmol/L)	À l'inclusion (moyenne)	9,57	9,75	9,67
	Variation depuis l'inclusion	-2,80 ^{##}	-3,06 ^{##}	-3,29 ^{##}
	Différence par rapport à l'insuline glarginé [IC 95 %]	0,04 [-0,22 ; 0,30]	-0,21 [-0,48 ; 0,05]	-0,44 ^{††} [-0,71 ; -0,18]
Glycémie à jeun (mg/dL)	À l'inclusion (moyenne)	172,3	175,7	174,2
	Variation depuis l'inclusion	-50,4 ^{##}	-54,9 ^{##}	-59,3 ^{##}
	Différence par rapport à l'insuline glarginé [IC 95 %]	1,0 [-3,7 ; 5,7]	-3,6 [-8,2 ; 1,1]	-8,0 ^{††} [-12,6 ; -3,4]
Poids corporel (kg)	À l'inclusion (moyenne)	90,3	90,7	90,0
	Variation depuis l'inclusion	-7,1 ^{##}	-9,5 ^{##}	-11,7 ^{##}
	Différence par rapport à l'insuline glarginé [IC 95 %]	-9,0 ^{**} [-9,8 ; -8,3]	-11,4 ^{**} [-12,1 ; -10,6]	-13,5 ^{**} [-14,3 ; -12,8]
Patients (%) atteignant une perte de poids	≥ 5 %	62,9 ^{††}	77,6 ^{††}	85,3 ^{††}
	≥ 10 %	35,9 ^{††}	53,0 ^{††}	65,6 ^{††}
	≥ 15 %	13,8 ^{††}	24,0 ^{††}	36,5 ^{††}

*p < 0,05, **p < 0,001 pour la supériorité, ajusté pour tests multiples.

†p < 0,05, ††p < 0,001 pour la comparaison à l'insuline glarginé, non ajusté pour tests multiples.

#p < 0,05, ##p < 0,001 pour la comparaison par rapport à l'inclusion, non ajusté pour tests multiples.

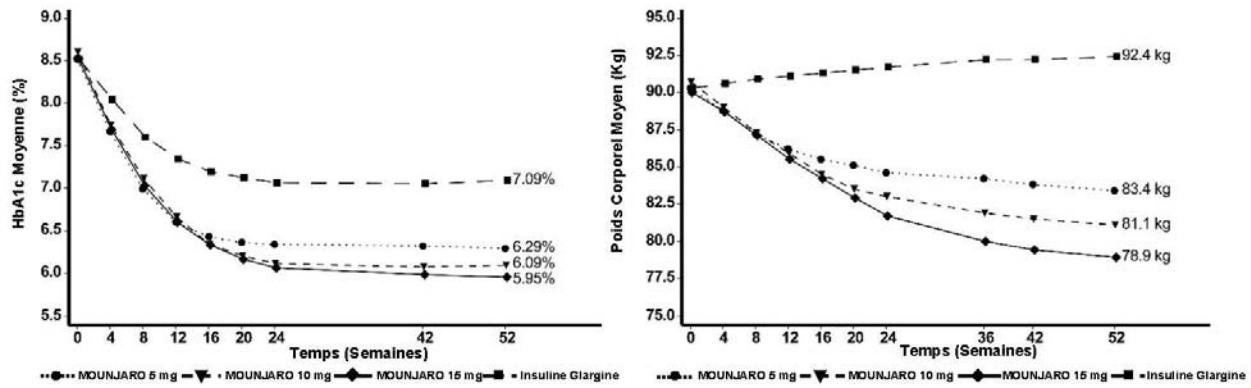


Tableau 6. SURPASS-5 : Résultats à la semaine 40

		Tirzépatide 5 mg	Tirzépatide 10 mg	Tirzépatide 15 mg	Placebo
Population mITT (n)		116	118	118	119
HbA_{1c} (%)	À l'inclusion (moyenne)	8,29	8,34	8,22	8,39
	Variation depuis l'inclusion	-2,23 ^{##}	-2,59 ^{##}	-2,59 ^{##}	-0,93 ^{##}
	Différence par rapport au placebo [IC 95 %]	-1,30 ^{**} [-1,52 ; -1,07]	-1,66 ^{**} [-1,88 ; -1,43]	-1,65 ^{**} [-1,88 ; -1,43]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)	À l'inclusion (moyenne)	67,1	67,7	66,4	68,2
	Variation depuis l'inclusion	-24,4 ^{##}	-28,3 ^{##}	-28,3 ^{##}	-10,2 ^{##}
	Différence par rapport au placebo [IC 95 %]	-14,2 ^{**} [-16,6 ; -11,7]	-18,1 ^{**} [-20,6 ; -15,7]	-18,1 ^{**} [-20,5 ; -15,6]	-
Patients (%) atteignant une HbA_{1c}	< 7 %	93,0 ^{**}	97,4 ^{**}	94,0 ^{**}	33,9
	≤ 6,5 %	80,0 ^{††}	94,7 ^{††}	92,3 ^{††}	17,0
	< 5,7 %	26,1 ^{††}	47,8 ^{††}	62,4 ^{††}	2,5
Glycémie à jeun (mmol/L)	À l'inclusion (moyenne)	9,00	9,04	8,91	9,13
	Variation depuis l'inclusion	-3,41 ^{##}	-3,77 ^{##}	-3,76 ^{##}	-2,16 ^{##}
	Différence par rapport au placebo [IC 95 %]	-1,25 ^{**} [-1,64 ; -0,86]	-1,61 ^{**} [-2,00 ; -1,22]	-1,60 ^{**} [-1,99 ; -1,20]	-
Glycémie à jeun (mg/dL)	À l'inclusion (moyenne)	162,2	162,9	160,4	164,4
	Variation depuis l'inclusion	-61,4 ^{##}	-67,9 ^{##}	-67,7 ^{##}	-38,9 ^{##}
	Différence par rapport au placebo [IC 95 %]	-22,5 ^{**} [-29,5 ; -15,4]	-29,0 ^{**} [-36,0 ; -22,0]	-28,8 ^{**} [-35,9 ; -21,6]	-
Poids corporel (kg)	À l'inclusion (moyenne)	95,5	95,4	96,2	94,1
	Variation depuis l'inclusion	-6,2 ^{##}	-8,2 ^{##}	-10,9 ^{##}	+1,7 [#]
	Différence par rapport au placebo [IC 95 %]	-7,8 ^{**} [-9,4 ; -6,3]	-9,9 ^{**} [-11,5 ; -8,3]	-12,6 ^{**} [-14,2 ; -11,0]	-
Patients (%) atteignant une perte de poids	≥ 5 %	53,9 ^{††}	64,6 ^{††}	84,6 ^{††}	5,9
	≥ 10 %	22,6 ^{††}	46,9 ^{††}	51,3 ^{††}	0,9
	≥ 15 %	7,0 [†]	26,6 [†]	31,6 ^{††}	0,0

* p < 0,05, ** p < 0,001 pour la supériorité, ajusté pour tests multiples.

† p < 0,05, †† p < 0,001 pour la comparaison au placebo, non ajusté pour tests multiples.

p < 0,05, ## p < 0,001 pour la comparaison par rapport à l'inclusion, non ajusté pour tests multiples.

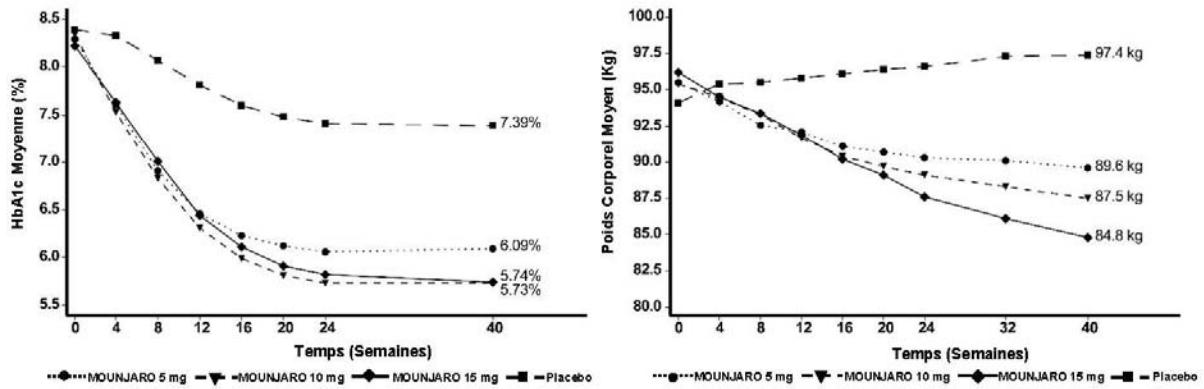


Figure 5. HbA_{1c} moyenne (%) et poids corporel moyen (kg) de l'inclusion à la semaine 40

Contrôle du poids

L'efficacité et la sécurité du tirzépatide pour le contrôle du poids, en association avec un apport calorique réduit et une augmentation de l'activité physique, chez les patients en situation d'obésité (IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), ou en surpoids (IMC $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ et $< 30 \text{ kg/m}^2$) avec au moins une comorbidité liée au poids (comme une dyslipidémie, une hypertension artérielle, un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil, ou une maladie cardiovasculaire, traités ou non traités), et un prédiabète ou une normoglycémie, mais sans diabète de type 2, ont été évaluées dans trois études de phase 3 randomisées en double aveugle, contrôlées par placebo (SURMOUNT-1, SURMOUNT-3, SURMOUNT-4). Un total de 3 900 patients adultes (dont 2 518 randomisés dans le groupe tirzépatide) ont été inclus dans ces études.

Le traitement par tirzépatide a démontré une réduction du poids cliniquement significative et durable par rapport au placebo. De plus, un pourcentage plus élevé de patients ont atteint une perte de poids $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ et $\geq 20\%$ avec le tirzépatide par rapport au placebo.

L'efficacité et la sécurité du tirzépatide pour le contrôle du poids chez les patients ayant un diabète de type 2 ont été évaluées dans une étude de phase 3 randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo (SURMOUNT-2), et dans une sous-population de patients ayant un IMC $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ dans cinq études randomisées de phase 3 (SURPASS-1 à 5). Au total, 6 330 patients ayant un IMC $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ (4 249 randomisés pour recevoir le tirzépatide) ont été inclus dans ces études. Dans l'étude SURMOUNT-2, le traitement par tirzépatide a démontré une réduction du poids cliniquement significative et durable par rapport au placebo. De plus, un pourcentage plus élevé de patients ont atteint une perte de poids $\geq 5\%$, $\geq 10\%$, $\geq 15\%$ et $\geq 20\%$ avec le tirzépatide par rapport au placebo. Les analyses de sous-groupes de patients en situation d'obésité ou en surpoids dans les études SURPASS (représentant 86 % de la population globale des études SURPASS-1 à 5) ont montré une réduction du poids durable, et un pourcentage plus élevé de patients atteignant les objectifs de réduction du poids par rapport aux patients recevant le comparateur actif/placebo.

Dans toutes les études SURMOUNT, le même schéma d'escalade de dose de tirzépatide que dans le programme SURPASS a été utilisé (en commençant par 2,5 mg pendant 4 semaines, suivi d'augmentations par paliers de 2,5 mg toutes les 4 semaines jusqu'à ce que la dose assignée soit atteinte).

SURMOUNT-1

Dans une étude contrôlée versus placebo en double aveugle d'une durée de 72 semaines, 2 539 patients adultes en situation d'obésité (IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), ou en surpoids (IMC $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ et $< 30 \text{ kg/m}^2$) avec au moins une comorbidité liée au poids, ont été randomisés pour recevoir du

tirzépatide 5 mg, 10 mg ou 15 mg une fois par semaine ou un placebo. Tous les patients ont été conseillés sur un régime hypocalorique et une augmentation de leur activité physique tout au long de l'essai. À l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 45 ans, 67,5 % étaient des femmes, et 40,6 % des patients avaient un prédiabète. L'IMC moyen à l'inclusion était de 38 kg/m².

Tableau 7. SURMOUNT-1 : Résultats à la semaine 72

	Tirzépatide 5 mg	Tirzépatide 10 mg	Tirzépatide 15 mg	Placebo
Population mITT (n)	630	636	630	643
Poids corporel				
À l'inclusion (kg)	102,9	105,9	105,5	104,8
Variation (%) depuis l'inclusion	-16,0 ^{††}	-21,4 ^{††}	-22,5 ^{††}	-2,4
Différence (%) par rapport au placebo [IC 95 %]	-13,5 ^{**} [-14,6 ; -12,5]	-18,9 ^{**} [-20,0 ; -17,8]	-20,1 ^{**} [-21,2 ; -19,0]	-
Variation (kg) depuis l'inclusion	-16,1 ^{††}	-22,2 ^{††}	-23,6 ^{††}	-2,4 ^{††}
Différence (kg) par rapport au placebo [IC 95 %]	-13,8 ^{##} [-15,0 ; -12,6]	-19,8 ^{##} [-21,0 ; -18,6]	-21,2 ^{##} [-22,4 ; -20,0]	-
Patients (%) atteignant une perte de poids corporel				
≥ 5 %	89,4 ^{**}	96,2 ^{**}	96,3 ^{**}	27,9
≥ 10 %	73,4 ^{##}	85,9 ^{**}	90,1 ^{**}	13,5
≥ 15 %	50,2 ^{##}	73,6 ^{**}	78,2 ^{**}	6,0
≥ 20 %	31,6 ^{##}	55,5 ^{**}	62,9 ^{**}	1,3
Tour de taille (cm)				
À l'inclusion	113,2	114,9	114,4	114,0
Variation depuis l'inclusion	-14,6 ^{††}	-19,4 ^{††}	-19,9 ^{††}	-3,4 ^{††}
Différence par rapport au placebo [IC 95 %]	-11,2 ^{##} [-12,3 ; -10,0]	-16,0 ^{**} [-17,2 ; -14,9]	-16,5 ^{**} [-17,7 ; -15,4]	-

^{††}p < 0,001 pour la comparaison par rapport à l'inclusion.

^{**}p < 0,001 pour la comparaison au placebo, ajusté pour tests multiples.

^{##}p < 0,001 pour la comparaison au placebo, non ajusté pour tests multiples.

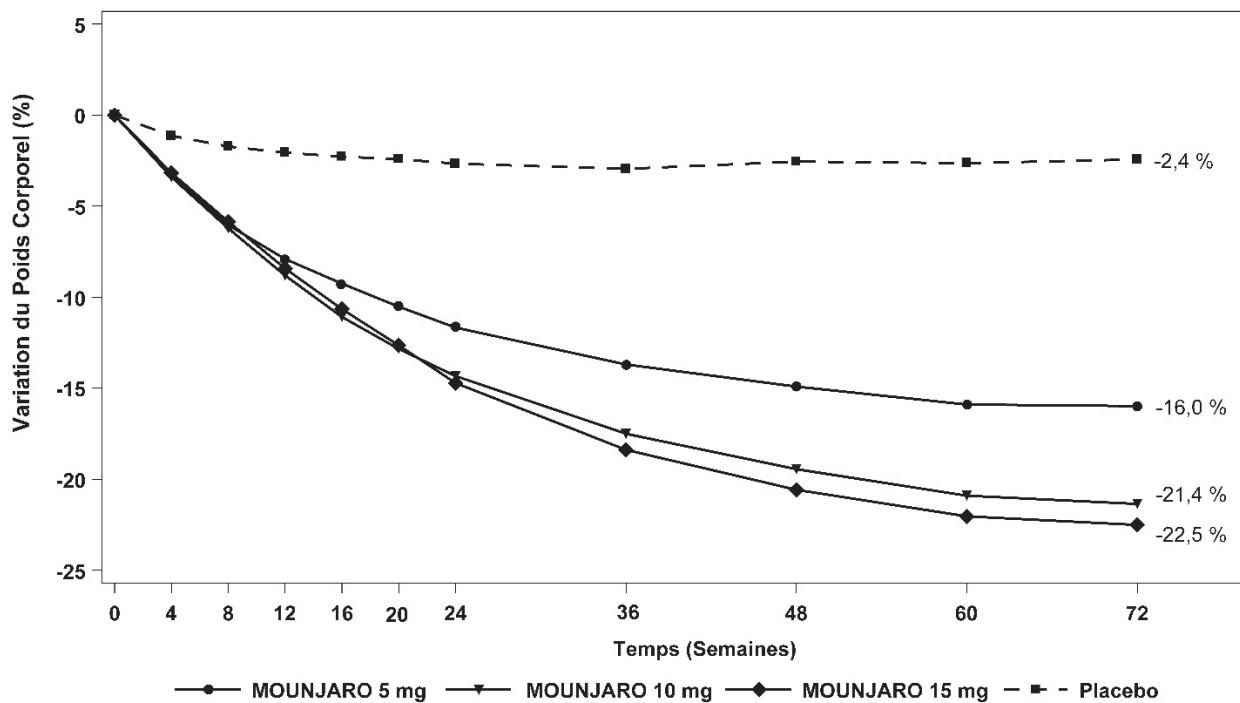


Figure 6. Variation moyenne du poids corporel (%) de l'inclusion à la semaine 72

Dans l'étude SURMOUNT-1, les doses combinées de tirzépatide 5 mg, 10 mg et 15 mg ont entraîné une amélioration significative par rapport au placebo de la pression artérielle systolique (-8,1 mmHg contre -1,3 mmHg), des triglycérides (-27,6 % contre -6,3 %), du cholestérol non-HDL (-11,3 % contre -1,8 %), du cholestérol HDL (7,9 % contre 0,3 %) et de l'insuline à jeun (-46,9 % contre -9,7 %).

Parmi les patients de l'étude SURMOUNT-1 ayant un prédiabète à l'inclusion (N = 1 032), 95,3 % des patients traités par tirzépatide sont revenus à la normoglycémie à la semaine 72, contre 61,9 % des patients du groupe placebo.

SURMOUNT-2

Dans une étude contrôlée versus placebo en double aveugle d'une durée de 72 semaines, 938 patients adultes en situation d'obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou en surpoids ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ et $< 30 \text{ m}^2$), et avec un diabète de type 2, ont été randomisés pour recevoir 10 mg ou 15 mg de tirzépatide une fois par semaine ou un placebo. Les patients inclus dans l'essai avaient un taux d'HbA1c compris entre 7 et 10 % et étaient traités par un régime alimentaire et une activité physique seulement, ou avec un ou plusieurs traitements oraux antihyperglycémants. Tous les patients ont été conseillés sur un régime hypocalorique et une augmentation de leur activité physique tout au long de l'essai. Les patients avaient un âge moyen de 54 ans et 51 % étaient des femmes. L'IMC moyen à l'inclusion était de 36,1 kg/m^2 .

Tableau 8. SURMOUNT-2 : Résultats à la semaine 72

	Tirzépatide 10 mg	Tirzépatide 15 mg	Placebo
Population mITT (n)	312	311	315
Poids corporel			
À l'inclusion (kg)	101,1	99,5	101,7
Variation (%) depuis l'inclusion	-13,4 ^{††}	-15,7 ^{††}	-3,3 ^{††}
Différence (%) par rapport au placebo [IC 95 %]	-10,1 ^{**} [-11,5 ; -8,8]	-12,4 ^{**} [-13,7 ; -11,0]	-
Variation (kg) depuis l'inclusion	-13,5 ^{††}	-15,6 ^{††}	-3,2
Différence (kg) par rapport au placebo [IC 95 %]	-10,3 ^{##} [-11,7 ; -8,8]	-12,4 ^{##} [-13,8 ; -11,0]	-
Patients (%) atteignant une perte de poids corporel			
≥ 5 %	81,6 ^{**}	86,4 ^{**}	30,5
≥ 10 %	63,4 ^{**}	69,6 ^{**}	8,7
≥ 15 %	41,4 ^{**}	51,8 ^{**}	2,6
≥ 20 %	23,0 ^{**}	34,0 ^{**}	1,0
Tour de taille (cm)			
À l'inclusion	114,3	114,6	116,1
Variation depuis l'inclusion	-11,2 ^{††}	-13,8 ^{††}	-3,4 ^{††}
Différence par rapport au placebo [IC 95 %]	-7,8 ^{**} [-9,2 ; -6,4]	-10,4 ^{**} [-11,8 ; -8,9]	-
HbA_{1c} (mmol/mol)			
À l'inclusion	64,1	64,7	63,4
Variation depuis l'inclusion	-23,4 ^{††}	-24,3 ^{††}	-1,8 [†]
Différence par rapport au placebo [IC 95 %]	-21,6 ^{**} [-23,5 ; -19,6]	-22,5 ^{**} [-24,4 ; -20,6]	-
HbA_{1c} (%)			
À l'inclusion	8,0	8,1	8,0
Variation depuis l'inclusion	-2,1 ^{††}	-2,2 ^{††}	-0,2 [†]
Différence par rapport au placebo [IC 95 %]	-2,0 ^{**} [-2,2 ; -1,8]	-2,1 ^{**} [-2,2 ; -1,9]	-
Patients (%) atteignant une HbA_{1c}			
< 7 %	90,0 ^{**}	90,7 ^{**}	29,3
≤ 6,5 %	84,1 ^{**}	86,7 ^{**}	15,5
< 5,7 %	50,2 ^{**}	55,3 ^{**}	2,8
Glycémie à jeun (mmol/L)			
À l'inclusion	8,8	9,0	8,7
Variation depuis l'inclusion	-2,7 ^{††}	-2,9 ^{††}	-0,1
Différence par rapport au placebo [IC 95 %]	-2,6 ^{**} [-2,9 ; -2,3]	-2,7 ^{**} [-3,1 ; -2,4]	-
Glycémie à jeun (mg/dL)			
À l'inclusion	157,8	161,5	156,7
Variation depuis l'inclusion	-49,2 ^{††}	-51,7 ^{††}	-2,4
Différence par rapport au placebo [IC 95 %]	-46,8 ^{**} [-52,7 ; -40,9]	-49,3 ^{**} [-55,2 ; -43,3]	-

[†]p < 0,05 pour la comparaison par rapport à l'inclusion.

^{††}p < 0,001 pour la comparaison par rapport à l'inclusion.

^{**}p < 0,001 pour la comparaison au placebo, ajusté pour tests multiples.

^{##}p < 0,001 pour la comparaison au placebo, non ajusté pour tests multiples.

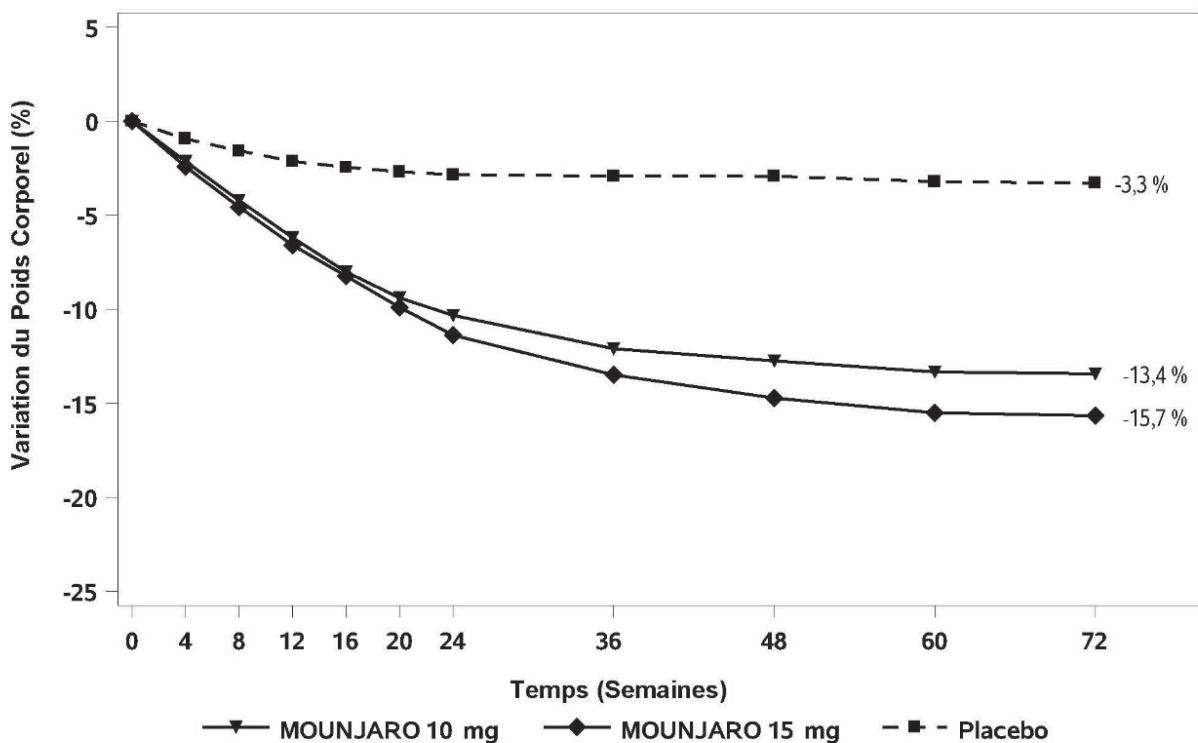


Figure 7. Variation moyenne du poids corporel (%) de l'inclusion à la semaine 72

Dans l'étude SURMOUNT 2, les doses combinées de tirzépatide 10 mg et 15 mg ont entraîné une amélioration significative par rapport au placebo de la pression artérielle systolique (-7,2 mmHg contre -1,0 mmHg), des triglycérides (-28,6 % contre -5,8 %), du cholestérol non-HDL (-6,6 % contre 2,3 %) et du cholestérol HDL (8,2 % contre 1,1 %).

SURMOUNT-3

Dans une étude de 84 semaines, 806 patients adultes en situation d'obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou en surpoids ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ et $< 30 \text{ kg/m}^2$) et avec au moins une comorbidité liée au poids ont participé pendant une phase initiale de 12 semaines à un programme intensif de modifications thérapeutiques du mode de vie consistant en un régime hypocalorique (1 200 à 1 500 kcal/jour), une augmentation de l'activité physique et des conseils comportementaux fréquents. À la fin de la phase initiale de 12 semaines, 579 patients ayant atteint une perte de poids $\geq 5,0 \%$ ont été randomisés pour recevoir une dose maximale tolérée (DMT) de tirzépatide de 10 mg ou 15 mg une fois par semaine ou un placebo, pendant 72 semaines (phase en double aveugle). Les patients suivaient un régime hypocalorique avec une augmentation de leur activité physique tout au long de la phase en double aveugle de l'étude. Lors de la randomisation, les patients avaient un âge moyen de 46 ans et 63 % étaient des femmes. L'IMC moyen lors de la randomisation était de $35,9 \text{ kg/m}^2$.

Tableau 9. SURMOUNT-3 : Résultats à la semaine 72

	Tirzépatide DMT	Placebo
Population mITT (n)	287	292
Poids corporel		
À l'inclusion ¹ (kg)	102,3	101,3
Variation (%) depuis l'inclusion ¹	-21,1 ^{††}	3,3 ^{††}
Différence (%) par rapport au placebo [IC 95 %]	-24,5 ^{**} [-26,1 ; -22,8]	-
Variation (kg) depuis l'inclusion ¹	-21,5 ^{††}	3,5 ^{††}
Différence (kg) par rapport au placebo [IC 95 %]	-25,0 ^{##} [-26,9 ; -23,2]	-
Patients (%) atteignant une perte de poids corporel		
≥ 5 %	94,4 ^{**}	10,7
≥ 10 %	88,0 ^{**}	4,8
≥ 15 %	73,9 ^{**}	2,1
≥ 20 %	54,9 ^{**}	1,0
Patients (%) ayant maintenu au moins 80 % de la perte de poids corporel obtenue durant la phase initiale de 12 semaines	98,6 ^{**}	37,8
Tour de taille (cm)		
À l'inclusion ¹	109,2	109,6
Variation depuis l'inclusion ¹	-16,8 ^{††}	1,1
Différence par rapport au placebo [IC 95 %]	-17,9 ^{**} [-19,5 ; -16,3]	-

¹Randomisation (Semaine 0)

^{††}p < 0,001 pour la comparaison par rapport à l'inclusion¹.

^{**}p < 0,001 pour la comparaison au placebo, ajusté pour tests multiples.

^{##}p < 0,001 pour la comparaison au placebo, non ajusté pour tests multiples.

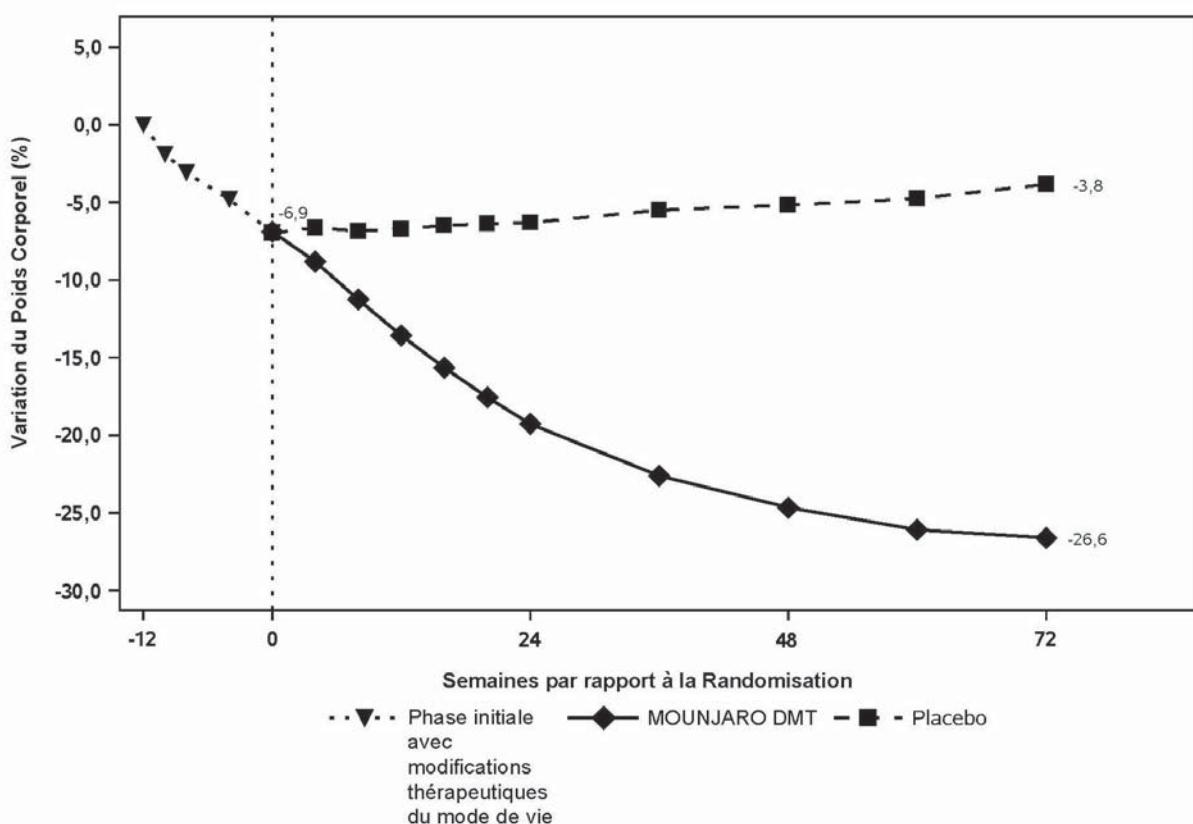


Figure 8. Variation moyenne du poids corporel (%) de la semaine -12 à la semaine 72

SURMOUNT-4

Dans une étude de 88 semaines, 783 patients adultes en situation d’obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou en surpoids ($IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ et $< 30 \text{ kg/m}^2$) et avec au moins une comorbidité liée au poids ont été inclus dans une phase initiale en ouvert de 36 semaines durant laquelle ils ont reçu du tirzépatide. Au début de la phase initiale, les patients inclus avaient un poids corporel moyen de 107,0 kg et un IMC moyen de 38,3 kg/m^2 . À la fin de la phase initiale, 670 patients ayant atteint une DMT de tirzépatide de 10 mg ou 15 mg ont été randomisés pour poursuivre le traitement par tirzépatide une fois par semaine ou pour passer au placebo pendant 52 semaines (phase en double aveugle). Les patients ont été conseillés sur un régime hypocalorique et une augmentation de leur activité physique tout au long de l’essai. Lors de la randomisation (semaine 36), les patients avaient un âge moyen de 49 ans et 71 % étaient des femmes. Le poids corporel moyen lors de la randomisation était de 85,2 kg et l’IMC moyen était de 30,5 kg/m^2 .

Les patients qui ont continué le traitement par tirzépatide pendant 52 semaines supplémentaires (jusqu’à 88 semaines au total) ont maintenu et présenté une perte de poids supplémentaire après la perte de poids initiale obtenue au cours de la phase initiale de 36 semaines. La perte de poids était supérieure et cliniquement significative par rapport au groupe placebo, dans lequel une reprise substantielle du poids corporel perdu au cours de la phase initiale a été observée (voir Tableau 10 et Figure 9). Néanmoins, le poids corporel moyen observé chez les patients traités par placebo était inférieur à la semaine 88 par rapport au début de la phase initiale (voir Figure 9).

Tableau 10. SURMOUNT-4 : Résultats à la semaine 88

	Tirzépatide DMT	Placebo
Population mITT (n) – seulement les patients à la semaine 36	335	335
Poids corporel		
Poids (kg) à la semaine 0 (inclusion)	106,7	107,8
Poids (kg) à la semaine 36 (randomisation)	84,5	85,9
Variation (%) de la semaine 36 à la semaine 88	-6,7 ^{††}	14,8 ^{††}
Différence (%) par rapport placebo à la semaine 88 [IC 95 %]	-21,4 ^{**} [-22,9 ; -20,0]	-
Variation (kg) de la semaine 36 à la semaine 88	-5,7 ^{††}	11,9 ^{††}
Différence (kg) par rapport au placebo à la semaine 88 [IC 95 %]	-17,6 ^{##} [-18,8 ; -16,4]	-
Patients (%) atteignant une perte de poids corporel de la semaine 0 à la semaine 88		
≥ 5 %	98,5 ^{**}	69,0
≥ 10 %	94,0 ^{**}	44,4
≥ 15 %	87,1 ^{**}	24,0
≥ 20 %	72,6 ^{**}	11,6
Patients (%) ayant maintenu à la semaine 88 au moins 80 % de la perte de poids corporel obtenue durant la phase initiale de 36 semaines	93,4 ^{**}	13,5
Tour de taille (cm)		
À l'inclusion (semaine 0)	114,9	115,6
À la randomisation (semaine 36)	96,7	98,2
Variation depuis la randomisation (semaine 36)	-4,6 ^{††}	8,3 ^{††}
Différence par rapport au placebo [IC 95 %]	-12,9 ^{**} [-14,1 ; -11,7]	-

^{††}p < 0,001 pour la comparaison par rapport à l'inclusion.

^{**}p < 0,001 pour la comparaison au placebo, ajusté pour tests multiples.

^{##}p < 0,001 pour la comparaison au placebo, non ajusté pour tests multiples.

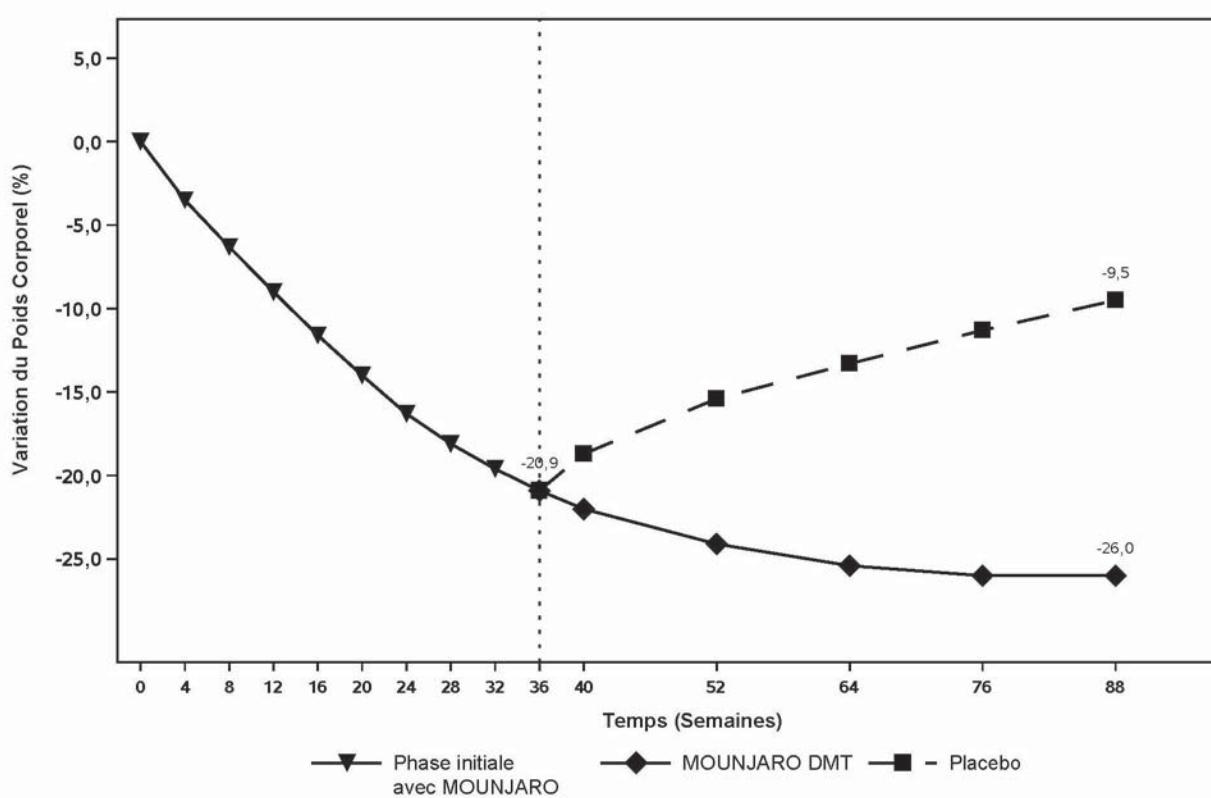


Figure 9. Variation moyenne du poids corporel (%) de l'inclusion (semaine 0) à la semaine 88

Risque de reprise de poids > 95 % du poids à l'inclusion (semaine 0) à la semaine 88

L'analyse du temps écoulé jusqu'à l'événement a montré que chez les sujets ayant perdu au moins 5 % de leur poids observé à la semaine 0, la poursuite du traitement par tirzépatide pendant la période en double aveugle réduisait le risque de retour à un poids $\geq 95\%$ du poids observé à la semaine 0 d'environ 99 % par rapport au placebo (rapport de risque, 0,013 [IC à 95 %, 0,004 à 0,046] ; $p < 0,001$).

Effet sur la composition corporelle

Les variations dans la composition corporelle ont été évaluées dans une sous-étude de SURMOUNT-1 en utilisant l'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA). Les résultats de l'évaluation par DEXA ont montré que le traitement par tirzépatide s'accompagnait d'une réduction plus importante de la masse grasse que de la masse maigre, conduisant à une amélioration de la composition corporelle par rapport au placebo après 72 semaines. De plus, cette réduction de masse grasse totale s'accompagnait d'une réduction de la graisse viscérale. Ces résultats suggèrent que la majeure partie de la perte de poids totale était attribuable à une réduction du tissu adipeux, notamment de la graisse viscérale.

Amélioration du fonctionnement physique

Les patients en situation d'obésité ou en surpoids sans diabète qui ont reçu du tirzépatide ont présenté de légères améliorations de leur qualité de vie liée à la santé, y compris le fonctionnement physique. Les améliorations ont été plus importantes chez les patients traités par tirzépatide par rapport à ceux ayant reçu le placebo. La qualité de vie liée à la santé a été évaluée à l'aide du questionnaire générique *Short Form-36v2 Health Survey Acute, Version (SF-36v2)*.

Syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil

L'efficacité et la sécurité du tirzépatide dans le traitement du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) modéré à sévère ($IAH > 15$), en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, chez les patients en situation d'obésité ont été évaluées dans

deux études de phase 3 randomisées en double aveugle et contrôlées versus placebo (SURMOUNT-OSA Étude 1 et Étude 2). Au total, 469 patients adultes en situation d’obésité et présentant un SAHOS modéré à sévère (234 randomisés pour recevoir un traitement par tirzépatide) ont été inclus dans ces études. Les patients ayant un diabète de type 2 ont été exclus. L’étude 1 a inclus des patients ne souhaitant pas ou ne pouvant pas avoir recours à un traitement par Pression Positive Continue (PPC). L’étude 2 a inclus des patients sous traitement par PPC. L’étude 2 ne permet pas de conclure à un bénéfice supplémentaire potentiel du tirzépatide en plus du traitement par PPC, puisque l’utilisation de la PPC a été suspendue 7 jours avant la mesure du critère d’évaluation. Tous les patients ont été traités avec la dose maximale tolérée (DMT : 10 mg ou 15 mg) de tirzépatide ou un placebo, une fois par semaine pendant 52 semaines.

Une réduction statistiquement significative et cliniquement pertinente de l’indice d’apnée-hypopnée (IAH) par rapport au placebo (voir Tableau 11) a été mise en évidence dans les 2 études. Parmi les patients traités par tirzépatide, une plus grande proportion a obtenu une réduction d’au moins 50 % de l’IAH par rapport au placebo.

SURMOUNT-OSA, Étude 1 et Étude 2

Dans deux études contrôlées versus placebo en double aveugle de 52 semaines, 469 patients adultes en situation d’obésité et présentant un SAHOS modéré à sévère ont été randomisés pour recevoir une DMT de tirzépatide de 10 mg ou 15 mg une fois par semaine, ou un placebo une fois par semaine. Dans l’étude 1, les patients avaient un âge moyen de 48 ans, 33 % étaient des femmes, 35 % avaient un SAHOS modéré, 63 % avaient un SAHOS sévère, 65 % avaient un prédiabète, 76 % avaient une hypertension artérielle, 10 % avaient des troubles cardiaques et 81 % avaient une dyslipidémie. Les patients avaient une échelle de somnolence d’Epworth (*Epworth Sleepiness Scale*, ESS) moyenne de 10,5. Dans l’étude 2, les patients avaient un âge moyen de 52 ans, 28 % étaient des femmes, 31 % avaient un SAHOS modéré, 68 % avaient un SAHOS sévère, 57 % avaient un prédiabète, 77 % avaient une hypertension artérielle, 11 % avaient des troubles cardiaques et 84 % avaient une dyslipidémie. Les patients avaient une ESS moyenne de 10,0.

Tableau 11. SURMOUNT-OSA, Étude 1 et Étude 2 : Résultats à la semaine 52

	SURMOUNT-OSA Étude 1		SURMOUNT-OSA Étude 2	
	Tirzépatide DMT	Placebo	Tirzépatide DMT	Placebo
Population mITT (n)	114	120	119	114
IAH (événements/h)				
Moyenne à l’inclusion	54,3	50,9	45,8	53,1
Variation depuis l’inclusion	-27,4 ^{††}	-4,8 [†]	-30,4 ^{††}	-6,0 [†]
Différence par rapport au placebo [IC 95 %]	-22,5 ^{**} [-28,7 ; -16,4]	-	-24,4 ^{**} [-30,3 ; -18,6]	-
Variation (%) de l’IAH				
Variation (%) depuis l’inclusion	-55,0 ^{††}	-5,0	-62,8 ^{††}	-6,4
Différence (%) par rapport au placebo [IC 95 %]	-49,9 ^{**} [-62,8 ; -37,0]	-	-56,4 ^{**} [-70,7 ; -42,2]	-
Patients (%) atteignant une réduction de l’IAH				
≥ 50 %	62,3	19,2	74,3	22,9
Différence (%) par rapport au placebo [IC 95 %]	43,6 ^{**} [31,1 ; 56,2]	-	50,8 ^{**} [38,6 ; 62,9]	-
Charge hypoxique spécifique à l’apnée du sommeil (% min/h)^a				
Moyenne géométrique à l’inclusion	156,6	148,2	129,9	139,1
Variation depuis l’inclusion	-103,1 ^{††}	-21,1	-103,0 ^{††}	-40,7 [†]
Différence par rapport au	-82,0 ^{**}	-	-62,4 ^{**}	-

placebo [IC 95 %]	[-107,0 ; -57,1]		[-87,1 ; -37,6]	
Poids corporel (kg)				
Moyenne à l'inclusion	117,0	112,7	115,8	115,0
Variation (%) depuis l'inclusion	-18,1 ^{††}	-1,3	-20,1 ^{††}	-2,3 [†]
Différence (%) par rapport au placebo [IC 95 %]	-16,8 ^{**} [-18,8 ; -14,7]	-	-17,8 ^{**} [-19,9 ; -15,7]	-
Pression artérielle systolique (mmHg)^b				
Moyenne à l'inclusion	128,2	130,3	130,7	130,5
Variation depuis l'inclusion	-9,6 ^{††}	-1,7	-7,6 ^{††}	-3,3 [†]
Différence par rapport au placebo [IC 95 %]	-7,9 ^{**} [-11,0 ; -4,9]	-	-4,3 [*] [-7,3 ; -1,2]	-
hsCRP (mg/L)^a				
Moyenne géométrique à l'inclusion	3,6	3,8	3,0	2,7
Variation depuis l'inclusion	-1,6 ^{††}	-0,8 [†]	-1,4 ^{††}	-0,3
Différence par rapport au placebo [IC 95 %]	-0,8 [*] [-1,4 ; -0,3]	-	-1,1 ^{**} [-1,7 ; -0,5]	-

[†] p < 0,05 ; ^{††} p < 0,001 pour la comparaison par rapport à l'inclusion.

^{*} p < 0,05 ; ^{**} p < 0,001 pour la comparaison au placebo, ajusté pour tests multiples.

^a Analysé à l'aide de données transformées par logarithme.

^b La pression artérielle a été évaluée à la semaine 48 car l'arrêt du traitement par PPC à la semaine 52 peut perturber l'évaluation de la pression artérielle.

Evaluation cardiovasculaire

Le risque cardiovasculaire (CV) a été évalué dans une méta-analyse de patients ayant présenté au moins un événement indésirable cardiovasculaire majeur (*major adverse cardiovascular event*, MACE) confirmé par un comité d'adjudication. Le critère composite MACE-4 comprenait décès de causes CV, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour angor instable.

Dans une méta-analyse primaire des études d'enregistrement de phases 2 et 3 chez des patients ayant un diabète de type 2, 116 patients au total (tirzépatide : 60 [n = 4 410] ; tous comparateurs confondus : 56 [n = 2 169]) ont présenté au moins un MACE-4 confirmé par adjudication : les résultats ont montré que le tirzépatide n'était pas associé à un surrisque d'événements CV par rapport aux comparateurs regroupés (HR : 0,81 ; IC : 0,52 à 1,26).

Une analyse supplémentaire a été menée spécifiquement pour l'étude SURPASS-4 qui a inclus des patients présentant une maladie CV établie. 109 patients au total (tirzépatide : 47 [n = 995] ; insuline glargin : 62 [n = 1 000]) ont présenté au moins un MACE-4 confirmé par adjudication : les résultats ont montré que le tirzépatide n'était pas associé à un surrisque d'événements CV par rapport à l'insuline glargin (HR : 0,74 ; IC : 0,51 à 1,08).

Dans 3 études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au contrôle du poids (SURMOUNT-1 à 3), un total de 27 participants ont présenté au moins un MACE confirmé par adjudication (tirzépatide : 17 [n = 2 806] ; placebo : 10 [n = 1 250]) ; le taux d'événements était similaire entre le placebo et le tirzépatide.

Pression artérielle

Dans les études de phase 3 contrôlées versus placebo chez des patients ayant un DT2, le traitement par tirzépatide a entraîné une diminution moyenne de la pression artérielle systolique et diastolique de respectivement 6 à 9 mmHg et 3 à 4 mmHg. Les patients sous placebo ont présenté une diminution moyenne de la pression artérielle systolique et diastolique de 2 mmHg.

Dans 3 études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au contrôle du poids (SURMOUNT-1 à 3), le traitement par tirzépatide a entraîné une diminution moyenne de la pression artérielle systolique et diastolique de respectivement 7 mmHg et 4 mmHg. Les patients sous placebo ont présenté une diminution moyenne de la pression artérielle systolique et diastolique < 1 mmHg.

Dans deux études de phase 3 contrôlées versus placebo dédiées au SAHOS et comportant une analyse groupée des données de sécurité, le traitement par tirzépatide a entraîné une diminution moyenne de la pression artérielle systolique et diastolique de respectivement 9,0 mmHg et 3,8 mmHg à la semaine 52. Les patients sous placebo ont présenté une diminution moyenne de la pression artérielle systolique et diastolique de respectivement 2,5 mmHg et 1,0 mmHg à la semaine 52.

Autres informations

Glycémie à jeun

Dans les essais SURPASS-1 à 5, le traitement par tirzépatide a entraîné des réductions significatives de la glycémie à jeun par rapport à l'inclusion (variations entre l'inclusion et la fin de la période d'évaluation principale de -2,4 mmol/L à -3,8 mmol/L). Des réductions significatives de la glycémie à jeun par rapport à l'inclusion ont pu être observées dès 2 semaines. Une amélioration supplémentaire de la glycémie à jeun a été observée jusqu'à 42 semaines, puis s'est maintenue jusqu'à la fin de l'étude la plus longue, à savoir 104 semaines.

Glycémie post-prandiale

Dans les essais SURPASS-1 à 5, le traitement par tirzépatide a entraîné des réductions significatives de la glycémie post-prandiale moyenne sur 2 heures (moyenne des 3 principaux repas de la journée) par rapport à l'inclusion (variations entre l'inclusion et la fin de la période d'évaluation principale de -3,35 mmol/L à -4,85 mmol/L).

Triglycérides

Dans les essais SURPASS-1 à 5, le tirzépatide 5 mg, 10 mg et 15 mg a entraîné une réduction des triglycérides sériques de respectivement 15-19 %, 18-27 % et 21-25 %.

Dans l'essai d'une durée de 40 semaines versus sémaglutide 1 mg, le tirzépatide 5 mg, 10 mg et 15 mg a entraîné une réduction de respectivement 19 %, 24 % et 25 % des taux de triglycérides sériques contre une réduction de 12 % avec le sémaglutide 1 mg.

Dans l'étude de phase 3 contrôlée versus placebo de 72 semaines chez des patients en situation d'obésité ou en surpoids sans DT2 (SURMOUNT-1), le traitement par tirzépatide 5 mg, 10 mg et 15 mg a entraîné une réduction de respectivement 24 %, 27 % et 31 % des taux sériques de triglycérides contre une réduction de 6 % avec le placebo.

Dans l'étude de phase 3 contrôlée versus placebo de 72 semaines chez des patients en situation d'obésité ou en surpoids avec DT2 (SURMOUNT-2), le traitement par tirzépatide 10 mg et 15 mg a entraîné une réduction de respectivement 27 % et 31 % des taux sériques de triglycérides contre une réduction de 6 % avec le placebo.

Proportion de patients ayant atteint une HbA1c < 5,7 % sans hypoglycémie cliniquement significative

Dans les 4 études où le tirzépatide n'était pas associé à l'insuline basale (SURPASS-1 à 4), 93,6 % à 100 % des patients traités par tirzépatide ayant atteint une glycémie normale équivalente à un taux d'HbA1c < 5,7 % (≤ 39 mmol/mol) à la visite du critère principal n'ont pas présenté hypoglycémie cliniquement significative. Dans l'étude SURPASS-5, 85,9 % des patients traités par tirzépatide ayant atteint un taux d'HbA1c < 5,7 % (≤ 39 mmol/mol) y sont parvenus sans hypoglycémie cliniquement significative.

Populations spéciales

L'efficacité du tirzépatide dans le traitement du DT2 n'a pas été affectée par l'âge, le sexe, la race, l'origine ethnique et géographique, ni par l'IMC, l'HbA1c, la durée du diabète et le niveau d'altération de la fonction rénale à l'inclusion.

L'efficacité du tirzépatide pour le contrôle du poids n'a pas été affectée par l'âge, le sexe, la race, l'origine ethnique et géographique, l'IMC et la présence ou l'absence d'un prédiabète à l'inclusion.

L'efficacité du tirzépatide dans le traitement du SAHOS modéré à sévère chez les patients en situation d'obésité n'a pas été affectée par l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'IMC à l'inclusion ou la sévérité du SAHOS à l'inclusion.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Mounjaro dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement du diabète de type 2 et pour le contrôle du poids (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le tirzépatide se compose de 39 acides aminés et est doté d'un fragment diacide gras en C20 qui lui permet de se lier à l'albumine et de prolonger la demi-vie.

Absorption

La concentration maximale de tirzépatide est atteinte 8 à 72 heures après administration d'une dose. L'exposition à l'état d'équilibre est atteinte après 4 semaines en administration hebdomadaire. L'exposition au tirzépatide augmente de manière proportionnelle à la dose.

Une exposition similaire a été obtenue avec une administration sous-cutanée de tirzépatide dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras.

La biodisponibilité absolue du tirzépatide par voie sous-cutanée était de 80 %.

Distribution

Le volume de distribution apparent moyen à l'état d'équilibre du tirzépatide après administration sous-cutanée chez les patients ayant un diabète de type 2 est d'environ 10,3 L, et 9,7 L chez les patients en situation d'obésité.

Le tirzépatide est fortement lié à l'albumine plasmatique (99 %).

Biotransformation

Le tirzépatide est métabolisé par clivage protéolytique de la chaîne peptidique, bêta-oxydation du fragment diacide gras en C20 et hydrolyse des amides.

Élimination

La clairance apparente moyenne du tirzépatide dans la population est d'environ 0,06 L/h avec une demi-vie d'élimination d'environ 5 jours, ce qui permet de l'administrer une fois par semaine.

Le tirzépatide est éliminé par métabolisme. Les principales voies d'excrétion des métabolites du tirzépatide sont l'urine et les fèces. Le tirzépatide intact n'a été détecté ni dans les urines ni dans les fèces.

Populations spéciales

Âge, sexe, race, origine ethnique, poids corporel

L'âge, le sexe, la race, l'origine ethnique ou le poids corporel n'ont aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique (PK) du tirzépatide. D'après une analyse pharmacocinétique de population, l'exposition au tirzépatide augmente avec la diminution du poids corporel ; cependant, le poids corporel ne semble pas présenter d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du tirzépatide.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale n'a aucune incidence sur la pharmacocinétique du tirzépatide. La pharmacocinétique du tirzépatide après administration d'une dose unique de 5 mg a été évaluée chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale (légère, modérée, sévère, IRT) en comparaison avec des sujets ayant une fonction rénale normale et aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée. Cela a également été observé chez des patients présentant à la fois un diabète de type 2 et une insuffisance rénale d'après des données d'études cliniques.

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique n'a aucune incidence sur la pharmacocinétique du tirzépatide. La pharmacocinétique du tirzépatide après administration d'une dose unique de 5 mg a été évaluée chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance hépatique (légère, modérée, sévère) en comparaison avec des sujets ayant une fonction hépatique normale et aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée.

Population pédiatrique

Le tirzépatide n'a pas été étudié chez les patients pédiatriques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée ou génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une étude de carcinogénicité sur 2 ans a été menée avec le tirzépatide chez des rats mâles et femelles à des doses de 0,15, 0,50 et 1,5 mg/kg (soit 0,12, 0,36 et 1,02 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH), basée sur l'ASC) avec une administration par injection sous-cutanée deux fois par semaine. Le tirzépatide a provoqué une augmentation des tumeurs des cellules C de la thyroïde (adénomes et carcinomes) à toutes les doses par rapport aux témoins. La pertinence de ces résultats pour l'homme est inconnue.

Dans une étude de carcinogénicité de 6 mois chez des souris transgéniques rasH2, le tirzépatide à des doses de 1, 3 et 10 mg/kg administrées par injection sous-cutanée deux fois par semaine n'a entraîné aucune augmentation de l'incidence des hyperplasies des cellules C de la thyroïde ou des néoplasies, quelle que soit la dose administrée.

Les études chez l'animal avec le tirzépatide n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs sur la fertilité.

Dans les études de reproduction chez l'animal, le tirzépatide a provoqué des réductions de la croissance fœtale et des anomalies fœtales à des expositions inférieures à la DMRH, basée sur l'ASC. Une augmentation de l'incidence des malformations externes, viscérales et squelettiques et des variations du développement viscéral et squelettique ont été observées chez les rats. Des diminutions

de la croissance foetale ont été observées chez les rats et les lapins. Tous les effets sur le développement se sont produits à des doses toxiques pour la mère.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Stylo pré-rempli, unidose ; flacon, unidose

Hydrogénophosphate disodique heptahydraté (E339)
Chlorure de sodium
Acide chlorhydrique concentré (pour ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

Stylo pré-rempli (KwikPen), multidose

Hydrogénophosphate disodique heptahydraté (E339)
Alcool benzylique (E1519)
Glycérol
Phénol
Chlorure de sodium
Acide chlorhydrique concentré (pour ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Stylo pré-rempli, unidose ; flacon, unidose

Avant utilisation

2 ans

Mounjaro peut être conservé en dehors du réfrigérateur pendant une durée maximale cumulée de 21 jours à une température inférieure à 30 °C, et ensuite le stylo pré-rempli ou le flacon doit être jeté.

Stylo pré-rempli (KwikPen), multidose

Avant utilisation

2 ans

Après la première utilisation

30 jours. À conserver en dehors du réfrigérateur à une température ambiante inférieure à 30 °C. Le stylo pré-rempli KwikPen doit être jeté 30 jours après la première utilisation.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.

Style pré-rempli, unidose ; flacon, unidose

Conserver dans son emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Style pré-rempli (KwikPen), multidose

Pour les conditions de conservation du médicament après la première utilisation, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Style pré-rempli, unidose

Seringue en verre contenue dans un style pré-rempli jetable.

Le style pré-rempli comporte une aiguille cachée qui s'insère automatiquement dans la peau lorsqu'on appuie sur le bouton d'injection.

Chaque style pré-rempli contient 0,5 mL de solution.

Boîtes de 2 styles pré-remplis, 4 styles pré-remplis et emballage multiple de 12 styles pré-remplis (3 boîtes de 4). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Facon, unidose

Facon en verre transparent avec un bouchon scellé.

Chaque facon contient 0,5 mL de solution.

Boîtes de 1 facon, 4 flacons, 12 flacons, emballage multiple de 4 flacons (4 boîtes de 1) ou emballage multiple de 12 flacons (12 boîtes de 1). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Style pré-rempli (KwikPen), multidose

Cartouche en verre transparent contenue dans un style pré-rempli multidose.

Chaque style pré-rempli KwikPen contient 2,4 mL de solution injectable (4 doses de 0,6 mL). Chaque style possède un volume excédentaire pour la purge. Cependant, toute tentative d'injection du médicament restant entraînera une dose incomplète, même si le style contient encore du médicament. Les aiguilles ne sont pas fournies.

Boîtes de 1 et 3 styles pré-remplis KwikPen. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour l'utilisation

Vérifier l'aspect de Mounjaro avant l'utilisation et ne pas l'utiliser si la solution contient des particules ou en cas de changement de couleur.

Mounjaro ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

Style pré-rempli, unidose

Le style pré-rempli est à usage unique.

Suivre attentivement les instructions d'utilisation du style, jointes à la notice.

Facon, unidose

Le facon est à usage unique.

Suivre attentivement les instructions de la notice sur la façon d'injecter Mounjaro à partir d'un facon.

Stylo pré-rempli (KwikPen), multidose

Le stylo pré-rempli KwikPen contient plusieurs doses. Chaque stylo KwikPen contient 4 doses. Eliminer le stylo après 4 doses hebdomadaires.

Suivre attentivement les instructions d'utilisation du stylo KwikPen, jointes à la notice.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas.

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1685/001

EU/1/22/1685/002

EU/1/22/1685/003

EU/1/22/1685/004

EU/1/22/1685/005

EU/1/22/1685/006

EU/1/22/1685/007

EU/1/22/1685/008

EU/1/22/1685/009

EU/1/22/1685/010

EU/1/22/1685/011

EU/1/22/1685/012

EU/1/22/1685/013

EU/1/22/1685/014

EU/1/22/1685/015

EU/1/22/1685/016

EU/1/22/1685/017

EU/1/22/1685/018

EU/1/22/1685/019

EU/1/22/1685/020

EU/1/22/1685/021

EU/1/22/1685/022

EU/1/22/1685/023

EU/1/22/1685/024

EU/1/22/1685/025

EU/1/22/1685/026

EU/1/22/1685/027

EU/1/22/1685/028

EU/1/22/1685/029

EU/1/22/1685/030

EU/1/22/1685/031

EU/1/22/1685/032

EU/1/22/1685/033

EU/1/22/1685/034

EU/1/22/1685/035

EU/1/22/1685/036

EU/1/22/1685/037

EU/1/22/1685/038

EU/1/22/1685/039

EU/1/22/1685/040
EU/1/22/1685/041
EU/1/22/1685/042
EU/1/22/1685/043
EU/1/22/1685/044
EU/1/22/1685/045
EU/1/22/1685/046
EU/1/22/1685/047
EU/1/22/1685/048
EU/1/22/1685/049
EU/1/22/1685/050
EU/1/22/1685/051
EU/1/22/1685/052
EU/1/22/1685/053
EU/1/22/1685/054
EU/1/22/1685/055
EU/1/22/1685/056
EU/1/22/1685/057
EU/1/22/1685/058
EU/1/22/1685/059
EU/1/22/1685/060

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE
L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 15 septembre 2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>