

Utilité des aGLP1 en 2021

Peter Assimakopoulos MD FRCPC

Professeur adjoint de médecine, Université McGill

Endocrinologue, Hôpital Général Juif

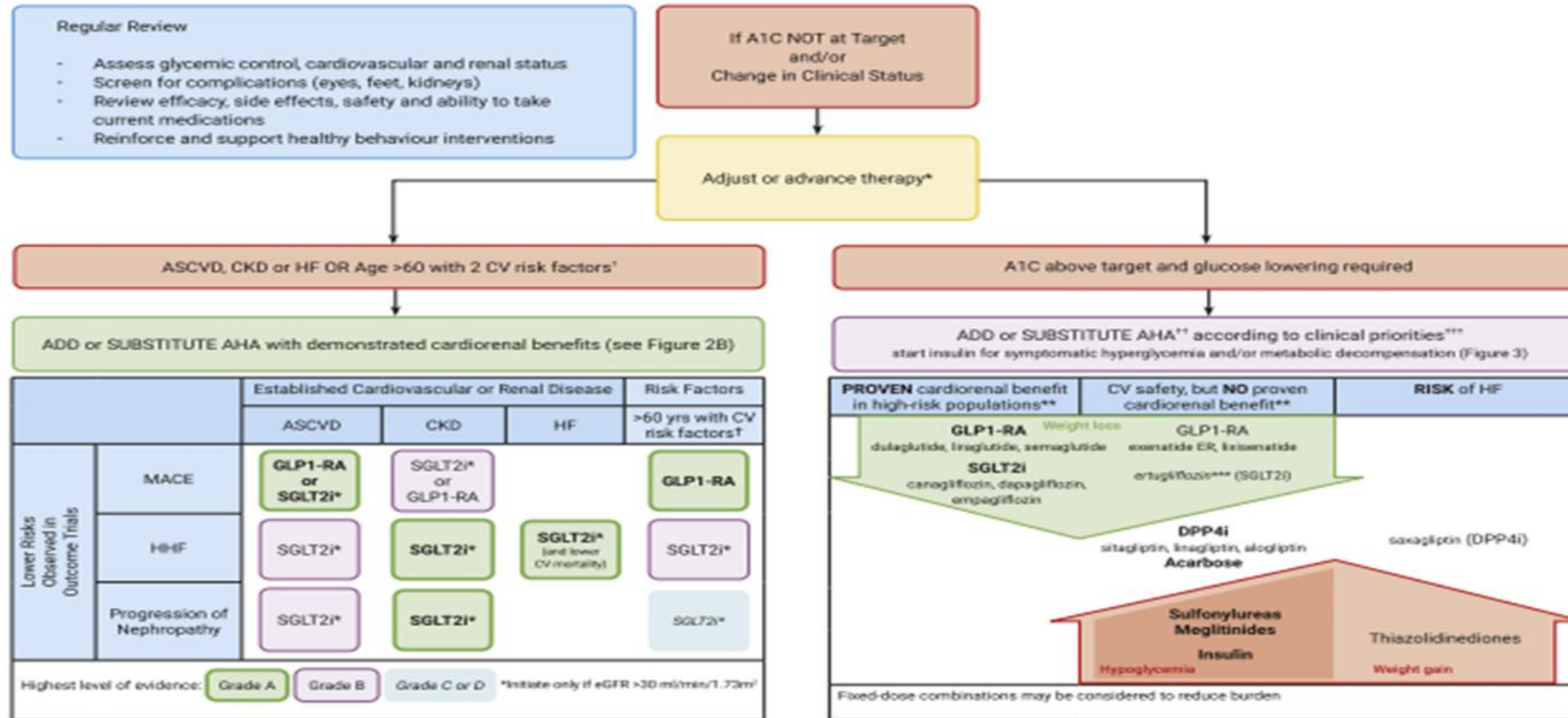
Divuligation

- MEMBRE DU COMITÉ CONSULTATIF/BUREAU DES CONFÉRENCIERS:
- Abbott, Merck, AstraZeneca, NovoNordisk, Lilly, Boeringher Engleheim, Sanofi, Amgen, Pfizer and Janssen

Objectifs d'apprentissage

- Connaître les indications de ce traitement.
- Revoir leurs effets sur les paramètres glycémiques, le poids, la tension artérielle et la réduction des événements CV.
- Cibler les patients types pour cette classe de médicament.

Mise à jour 2020



* Changes in clinical status may necessitate adjustment of glycemic targets and/or deprescribing.

† Tobacco use; dyslipidemia (use of lipid-modifying therapy or a documented untreated low-density lipoprotein (LDL) ≥ 3.4 mmol/L, or high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) < 1.0 mmol/L for men and < 1.3 mmol/L for women, or triglycerides ≥ 2.3 mmol/L); or hypertension (use of blood pressure drug or untreated systolic blood pressure [SBP] ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure [DBP] ≥ 95 mmHg).

†† All antihyperglycemic agents (AHAs) have Grade A evidence for effectiveness to reduce blood glucose levels.

††† Consider degree of hyperglycemia, costs and coverage, renal function, comorbidity, side effect profile and potential for pregnancy.

** In CV outcome trials performed in people with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), chronic kidney disease (CKD), heart failure (HF) or at high cardiovascular (CV) risk.

*** VERTIS (CV outcome trial for ertugliflozin) presented at American Diabetes Association (ADA) June 2020 showed noninferiority for major adverse CV events (MACE). Manuscript not published at time of writing. A1C, glycated hemoglobin; DPP4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLP1-RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonists; exenatide ER, exenatide extended-release; HHF, hospitalizations for heart failure; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; w/o, without.

For people with ASCVD, CKD or HF, OR >60 yrs and 2 CV risk factors (Fig. 2.1)

2020

ADD or SUBSTITUTE AHA with demonstrated cardiorenal benefits

		Established Cardiovascular or Renal Disease			Risk Factors
		ASCVD	CKD	HF	>60 yrs with 2 CV risk factors [†]
Lower Risks Observed in Outcomes Trials	MACE	GLP1-RA ^{††} or SGLT2i [*]	SGLT2i [*] or GLP1-RA ^{††}		GLP1-RA ^{††}
	HHF	SGLT2i [*]	SGLT2i [*]	SGLT2i [*] (and lower CV mortality)	SGLT2i [*]
	Progression of Nephropathy	SGLT2i [*]	SGLT2i [*]		SGLT2i [*]

Highest level of evidence **Grade A** Grade B Grade C or D

[†] Tobacco use; dyslipidemia (use of lipid modifying therapy or a documented untreated LDL ≥ 3.4 mmol/L, or HDL-C < 1.0 mmol/L for men and < 1.3 mmol/L for women, or triglycerides ≥ 2.3 mmol/L); or hypertension (use of blood pressure drug or untreated SBP ≥ 140 mm Hg or DBP ≥ 95 mmHg)

^{††} Stop DPP4i when starting a GLP1-RA

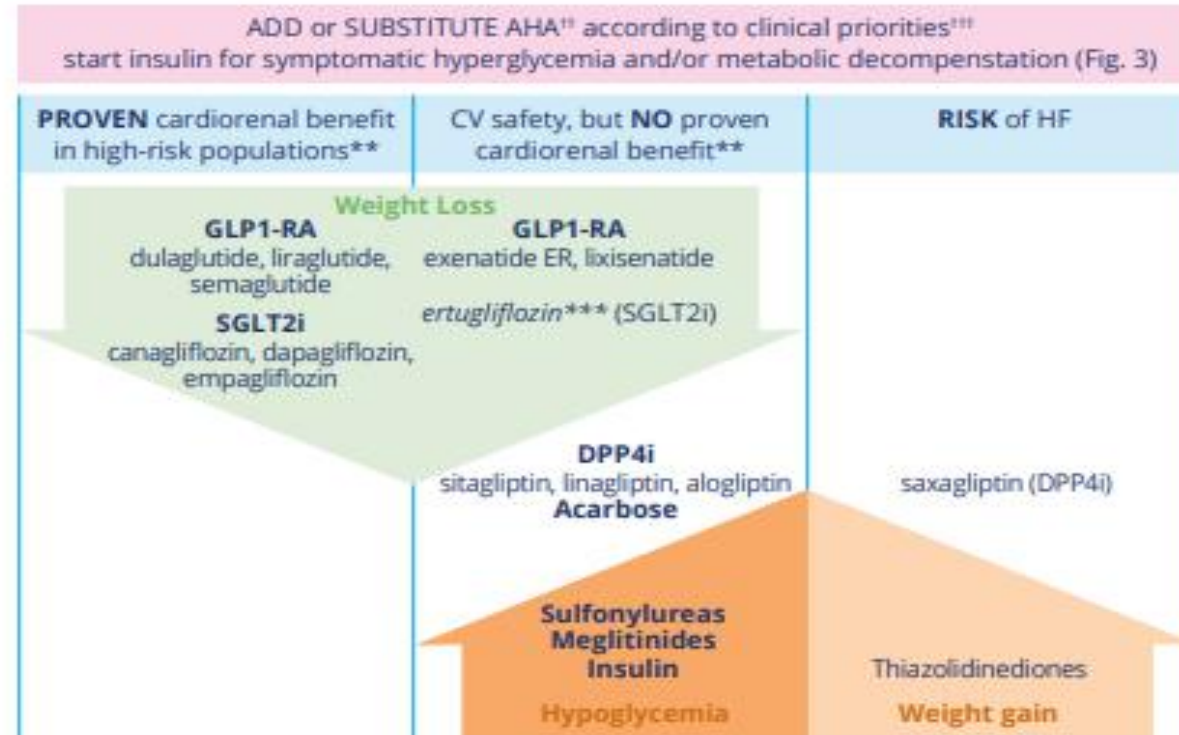
^{*} Initiate only if eGFR > 30 ml/min/1.73m²

Where additional glucose lowering is required (Fig. 2.2)

2020

†† All AHA's have Grade A evidence for effectiveness to reduce blood glucose levels

††† Consider degree of hyperglycemia, costs and coverage, renal function, comorbidity, side effect profile, and potential for pregnancy



** In CV outcome trials performed in people with ASCVD, CKD, HF or at high CV risk

*** VERTIS (CV outcome trial for ertugliflozin) presented at ADA June 2020 showed non-inferiority for MACE. Manuscript not published at time of writing.

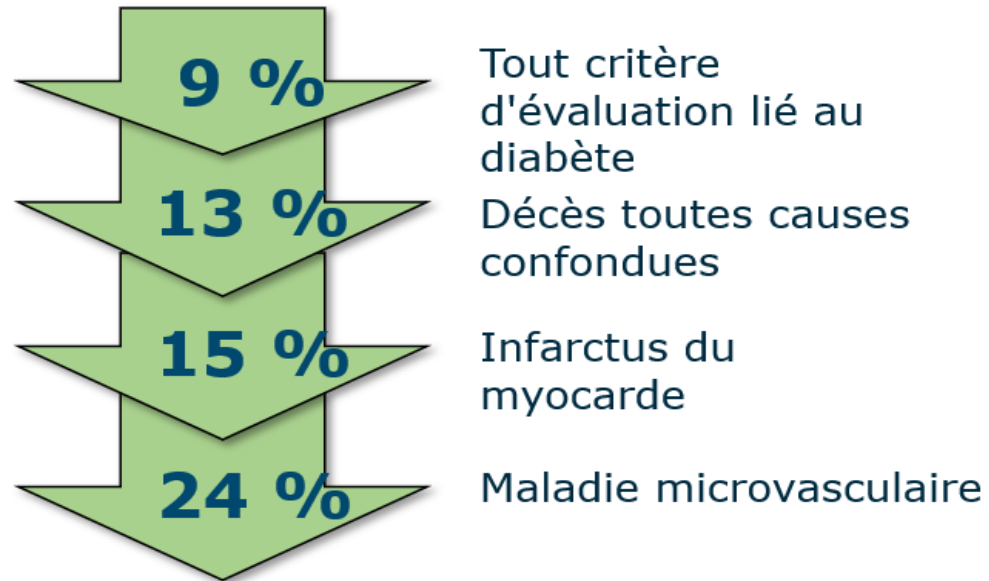
ABCDES3 des soins du diabète

- A • Taux d'HbA1C – maîtrise glycémique optimale (habituellement $\leq 7\%$)
- B • TA – tension artérielle optimale ($< 130/80$)
- C • Cholestérol – taux de C-LDL $< 2,0$ mmol/L ou réduction $> 50\%$
- D • Médicaments cardioprotecteurs
 - A – IECA ou ARA | S – Statine | A – AAS, si indiqué | iSGLT2 / AR du GLP-1 dont le bienfait CV est démontré si le patient présente un DT2 et une MCV et que le taux cible d'HbA1c n'est pas atteint
- E • Exercice et alimentation saine
- S • Dépistage des complications
- S • Abandon du tabagisme
- S • Auto-prise en charge, gestion du stress et des autres obstacles

La maîtrise de la glycémie doit être atteinte dans les 3 à 6 mois

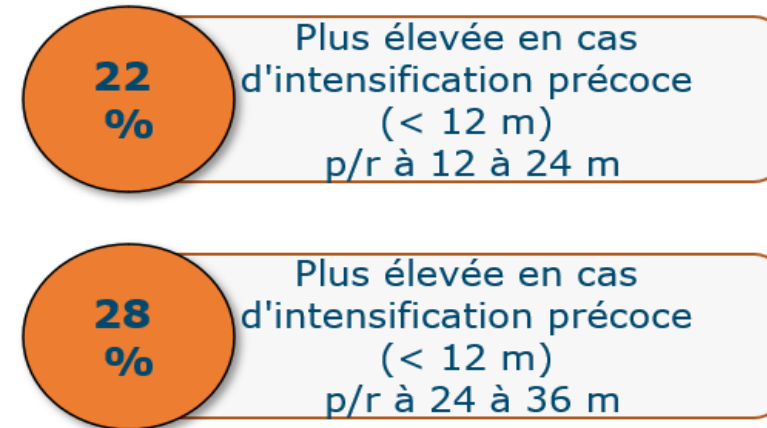
- Une maîtrise étroite du diabète **tôt** dans la trajectoire de la maladie offre des **bienfaits de longue durée**

Réduction du risque relatif*



- L'intensification précoce du traitement est associée à **une maîtrise plus rapide de la glycémie**

Probabilité d'atteindre la maîtrise



* A la fin du suivi après l'essai (médiane de 8,5 ans). Réduction significative avec le traitement intensif (groupe SU-insuline) p/r au traitement conventionnel.

Facteurs à prendre en compte au moment de choisir un hypoglycémiant

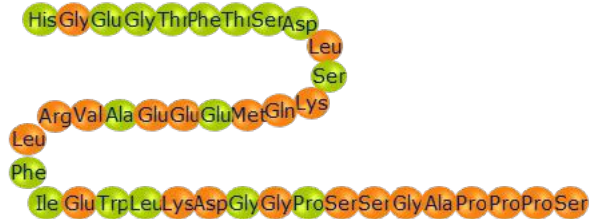
Classe médicamenteuse	↓ HbA _{1c} [†]	Hypo	Poids	Autres considérations
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	0,6 %	Négligeable	Neutre à ↓	Effets indésirables gastro-intestinaux
Inhibiteurs de la DPP-4	0,7 %	Négligeable	Neutre à ↓	Rares cas de pancréatite, prudence avec la saxagliptine dans les cas d'IC
Agonistes des récepteurs du GLP-1	1,0 %	Négligeable	Perte de poids	Effets indésirables gastro-intestinaux, rares cas de pancréatite, contre-indiqué en MEN2
Insuline	0,9-1,1 %	Oui	Gain de poids	Plus importante réduction du taux d'HbA _{1c} , schémas nombreux, pas de dose plafond
Sécrétagogues de l'insuline	0,8 %	Oui	Gain de poids	Baisse rapide de la glycémie
Inhibiteurs de la SGLT2	0,7-1,0 %	Négligeable	Perte de poids	Infections génitales, infections des voies urinaires, hypotension
Thiazolidinedione	0,8 %	Négligeable	Gain de poids	6-12 semaines avant de faire pleinement effet, associé à des effets indésirables importants

† ↓ HbA_{1c} lorsqu'administré en appoint à des schémas à base de metformine

Agonistes du récepteur du GLP-1

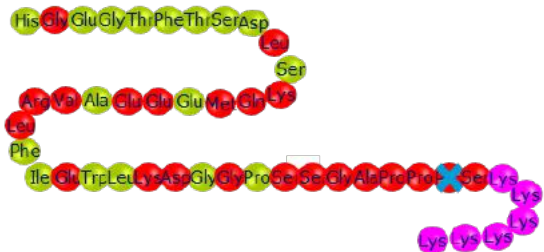
GLP-1 d'après l'exendine

Exénatide (4,19 kDa)



- **53 %** d'homologie avec la séquence d'acides aminés du GLP-1 humain
- Demi-vie : 2,4 heures

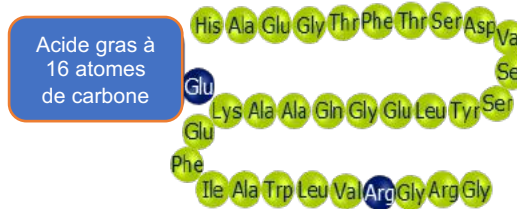
Lixisénatide (4,86 kDa)



- **50 %** d'homologie avec la séquence d'acides aminés du GLP-1 humain
- Demi-vie : De 2,7 à 4,3 heures

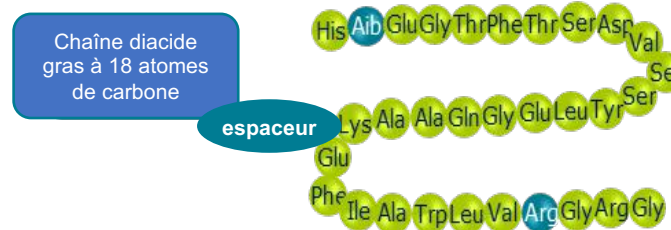
Analogues du GLP-1 humain

Liraglutide (3,75 kDa)



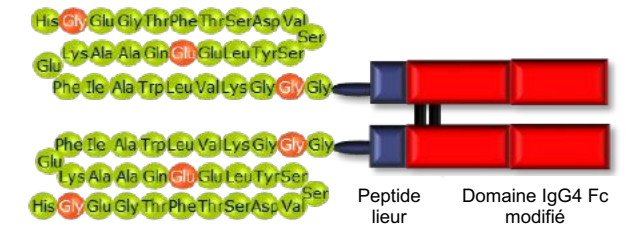
- **97 %** d'homologie avec la séquence d'acides aminés du GLP-1 humain
- Demi-vie : de 8 à 12 heures

Sémaglutide (4,11 kDa)



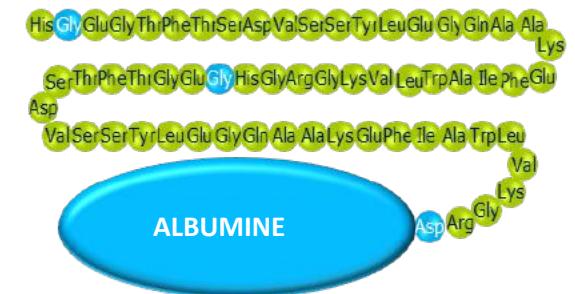
- **94 %** d'homologie avec la séquence d'acides aminés du GLP-1 humain
- Demi-vie : de 155 à 184 heures (~7 jours)

Dulaglutide (59,67 kDa)



- **90 %** d'homologie avec la séquence d'acides aminés du GLP-1 humain
- Demi-vie : 5 jours

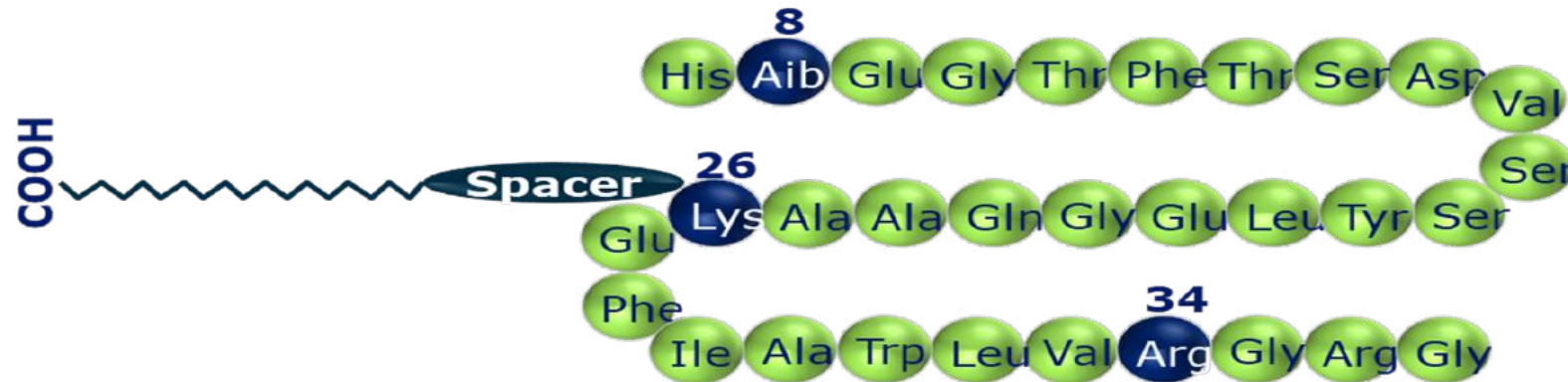
Albiglutide (72,97 kDa)



- **97 %** d'homologie avec la séquence d'acides aminés du GLP-1 humain
- Demi-vie : de 3 à 5 jours

Semaglutide oral

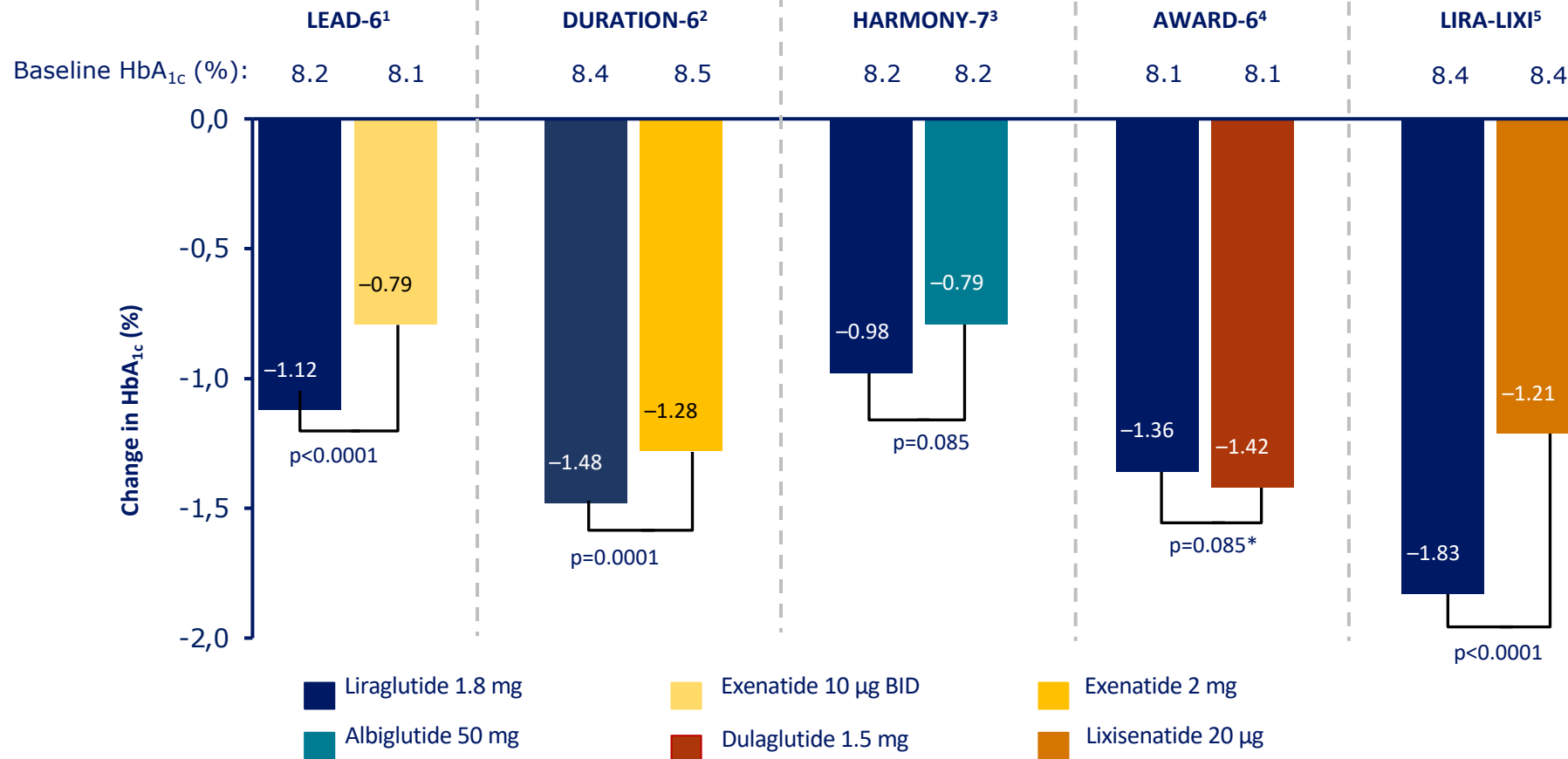
Un analogue du GLP-1 humain, le premier GLP-1 oral, coformulé avec un activateur d'absorption (SNAC)



Le SNAC améliore l'absorption du sémaglutide à travers la barrière gastro-intestinale (GI)

Surmonte les obstacles à l'administration orale de médicaments à base de peptides

HbA_{1c}: résultats d'essais comparatifs



*Treatment difference (nominal 95% CI) = -0.06 (-0.19;0.07), p<0.0001 for non inferiority vs liraglutide. Direct comparisons should not be made between trials.

BID, twice a day; CI, confidence interval; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist.

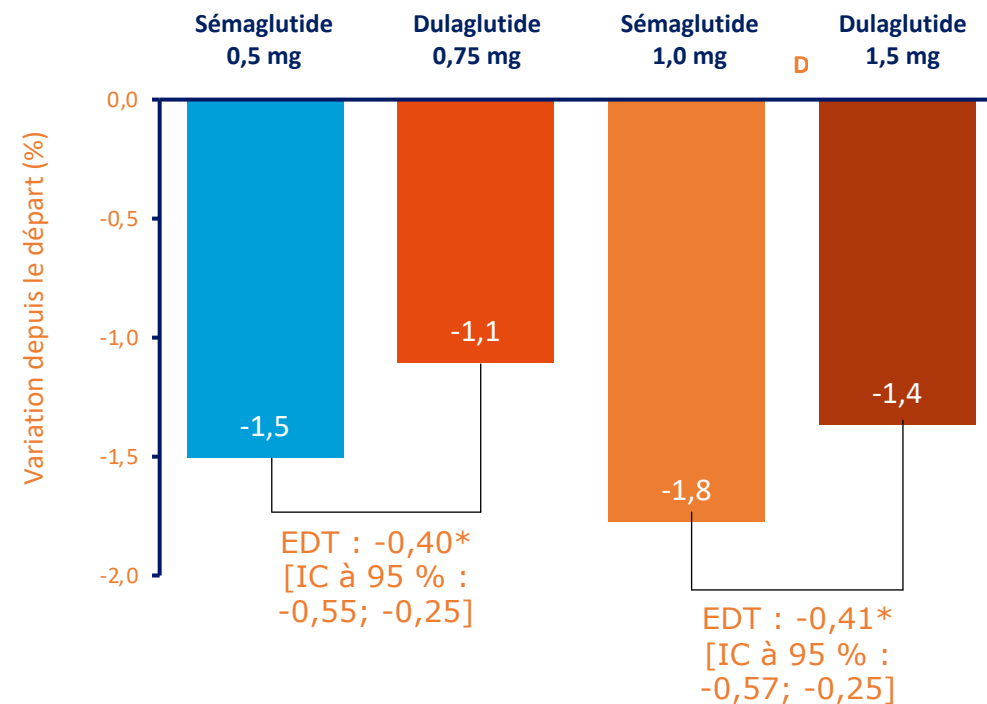
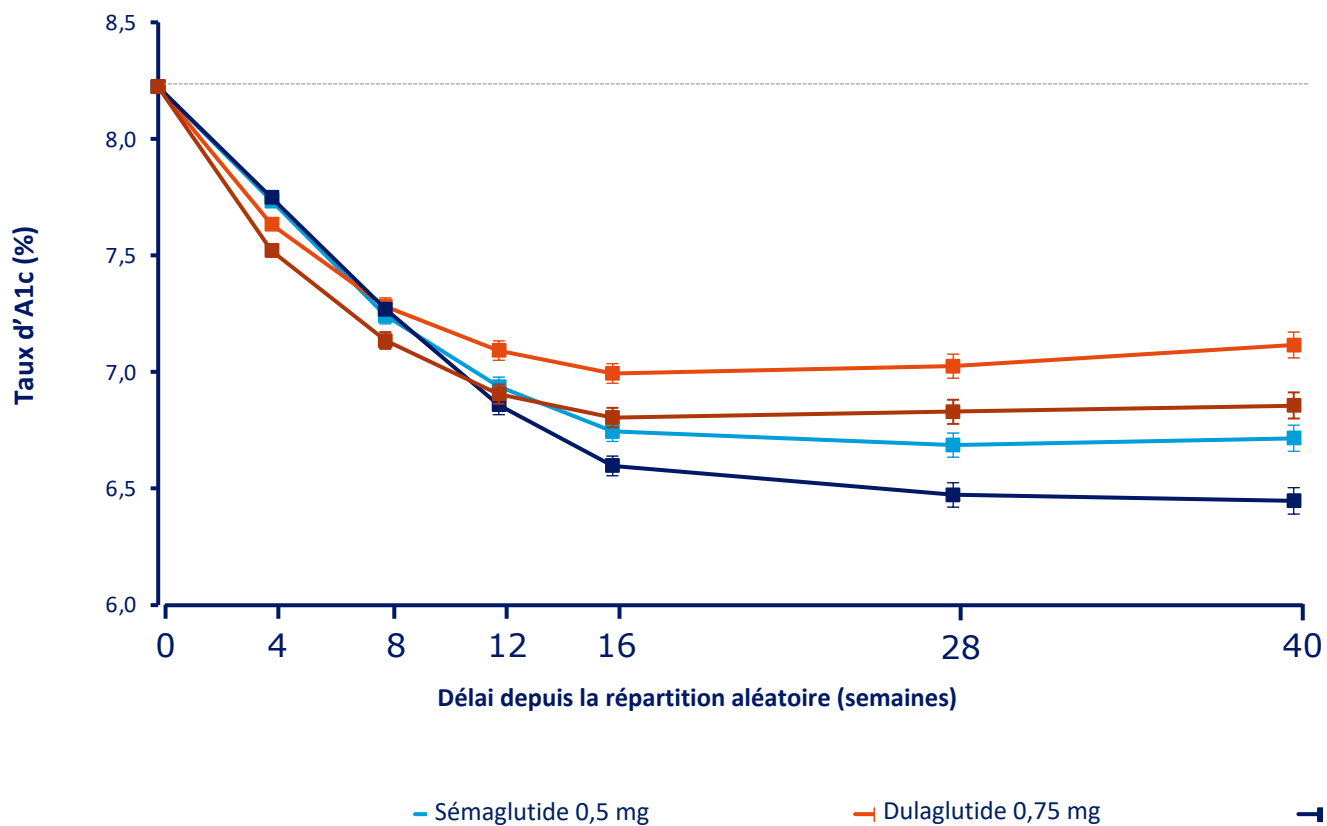
1. Buse JB et al. *Lancet* 2009;374:39-47; 2. Buse JB et al. *Lancet* 2013;381:117-24; 3. Pratley RE et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:289-97; 4. Dungan KM et al. *Lancet* 2014;384:1349-57;

5. Nauck M et al. *Diabetes Care* 2016;39:1501-9.

SUSTAIN 7 : Variation du taux d'A1c

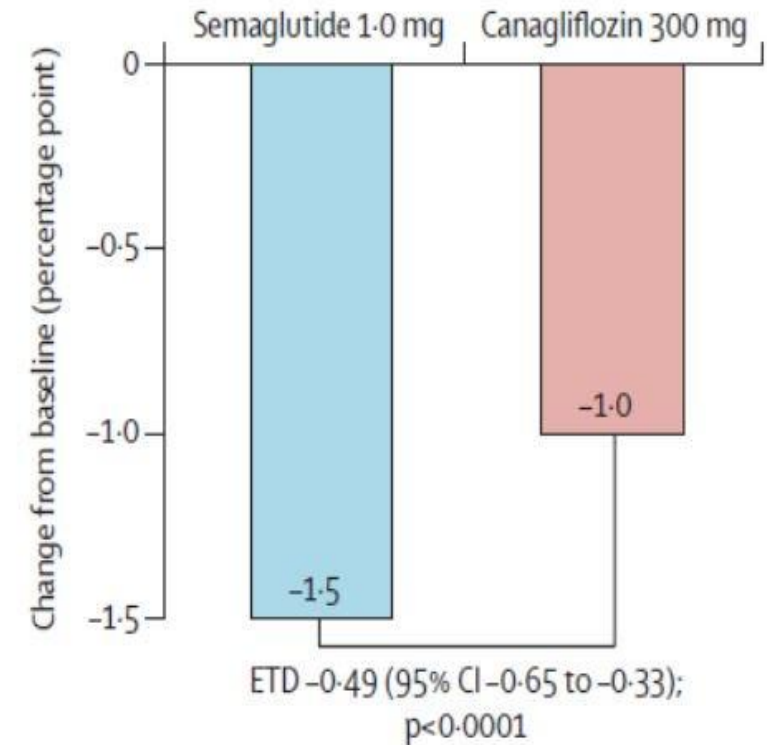
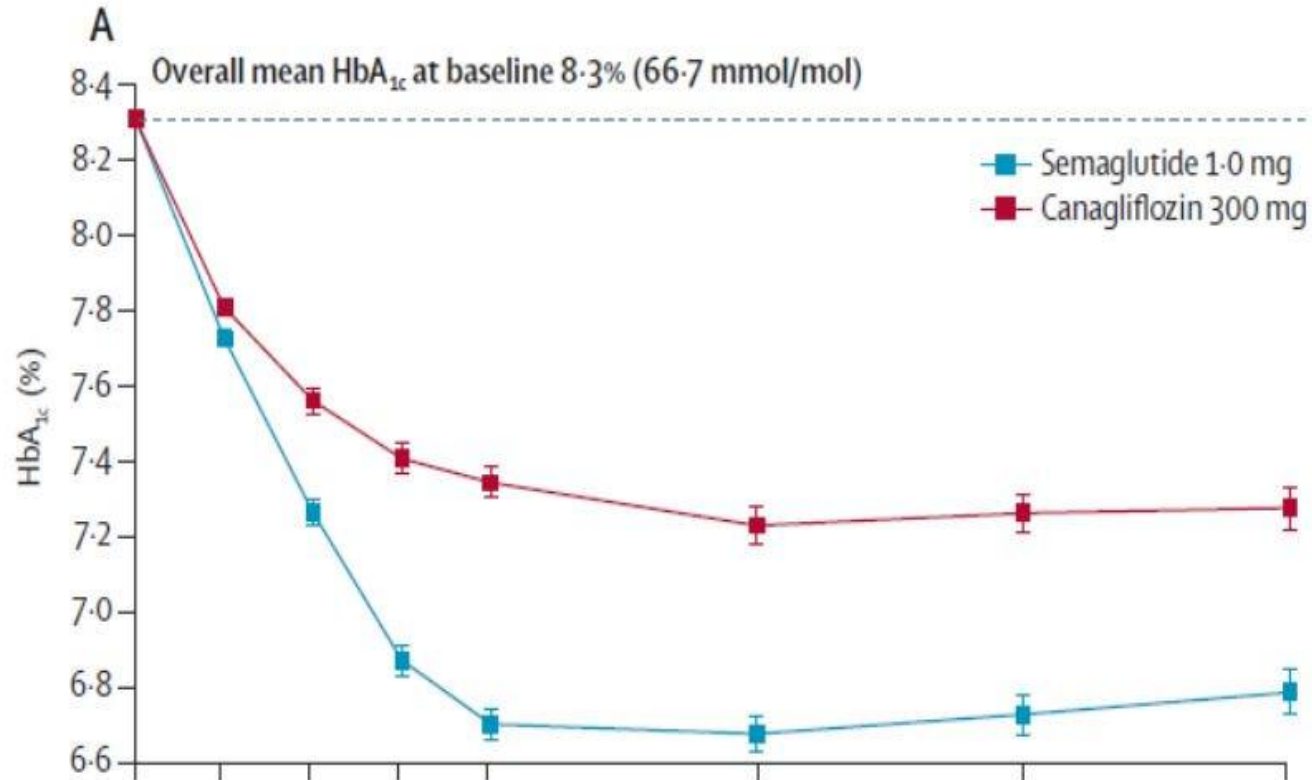
MOYENNE ESTIMÉE PAR SEMAINE ET CHANGEMENT À LA SEMAINE 40 PAR RAPPORT AU DÉPART

Moyenne globale au départ : 8,2 %

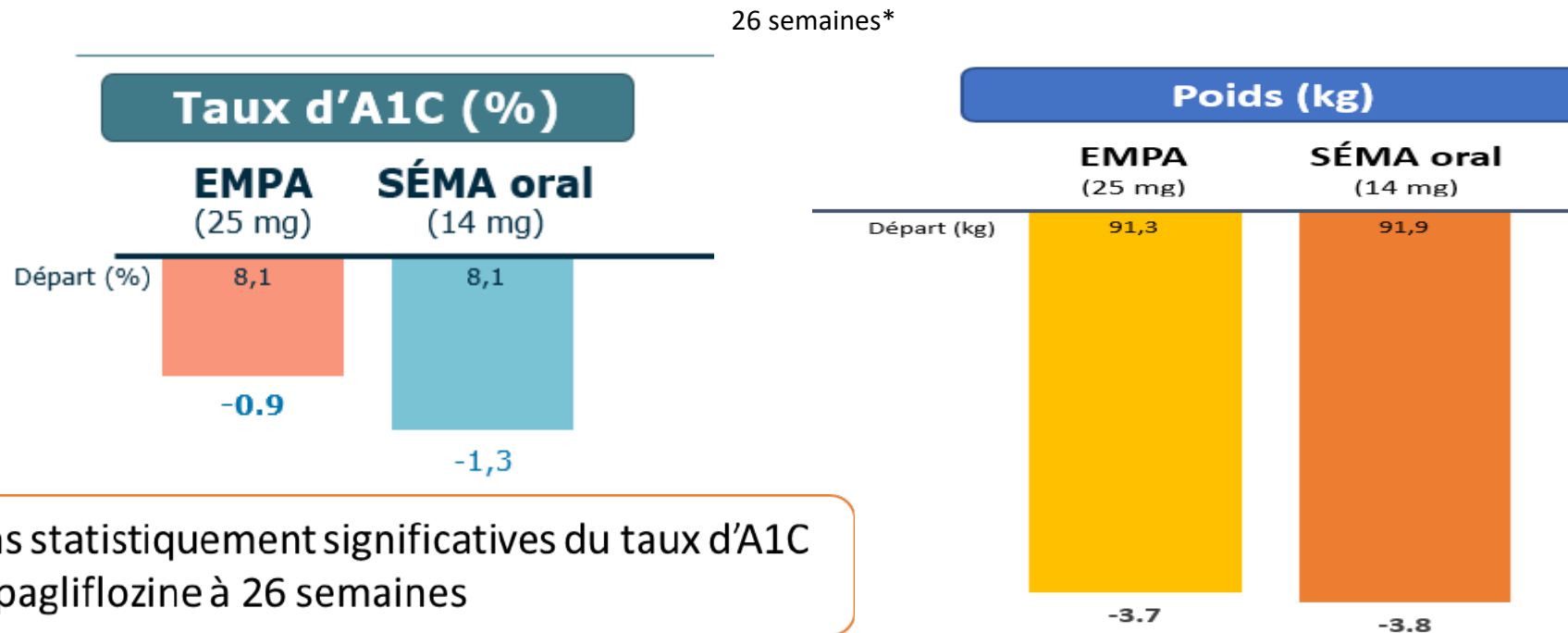


* $p < 0,0001$ Les valeurs correspondent à des moyennes estimées (\pm erreurs types) obtenues à partir d'un modèle mixte pour analyse avec mesures répétées construit au moyen de données provenant de « patients traités n'ayant pas eu recours à un médicament de secours » parmi les sujets de l'ensemble d'analyse intégral. La ligne pointillée indique la valeur de la moyenne globale au départ. IC : intervalle de confiance; EDT : estimation de la différence dans le traitement. PRATLEY, RE. et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2018, 6 (4), p. 275-286.

Semaglutide vs Canagliflozin (Etude Sustain 8)



Empagliflozine (iSGLT2) p/r au sémaglutide oral (AR GLP-1) : Effets sur le taux d'A1C et le poids



Réductions statistiquement significatives du taux d'A1C p/r à l'empagliflozine à 26 semaines

Réduction du taux d'A1C :

- sémaglutide oral > empagliflozine (iSGLT2)

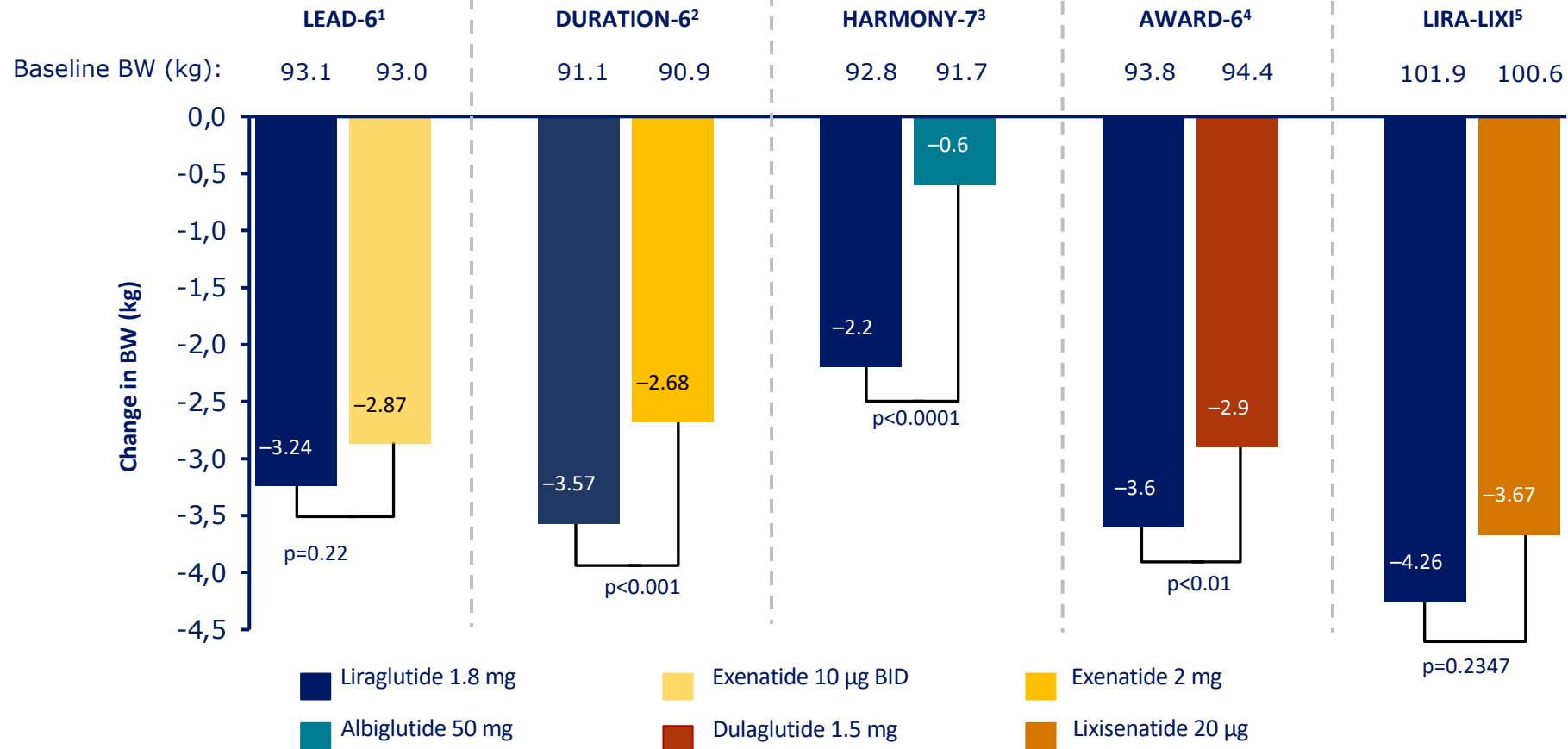
Réduction du poids :

- sémaglutide oral ≈ empagliflozine (iSGLT2)

* En ajout à la metformine.
Rappel : Puisque Mariam a demandé un traitement oral, seules les comparaisons de traitement oral sont présentées.
EMPA : empagliflozine; SÉMA : sémaglutide.
Rodbard, HW. et al., Diabetes Care. 2019;42:2272-2281.

Poids Corporel

Poids corporel: résultats d'essais comparatifs

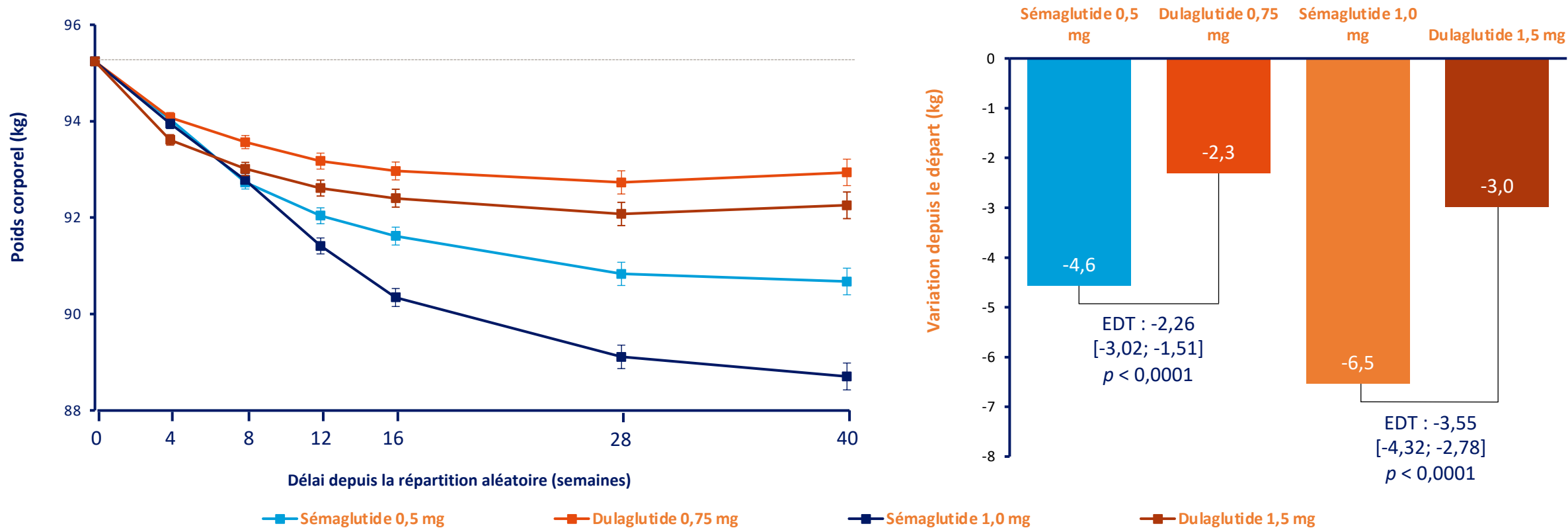


BID, twice a day; BW, body weight; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist. Direct comparisons should not be made between trials.
 1. Buse JB et al. *Lancet* 2009;374:39–47; 2. Buse JB et al. *Lancet* 2013;381:117–24; 3. Pratley RE et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:289–97; 4. Dungan KM et al. *Lancet* 2014;384:1349–57; 5. Nauck M et al. *Diabetes Care* 2016;39:1501–9.

SUSTAIN 7 : Poids corporel

MOYENNE ESTIMÉE PAR SEMAINE ET CHANGEMENT À LA SEMAINE 40 PAR RAPPORT AU DÉPART

Moyenne globale au départ : 95,2 kg

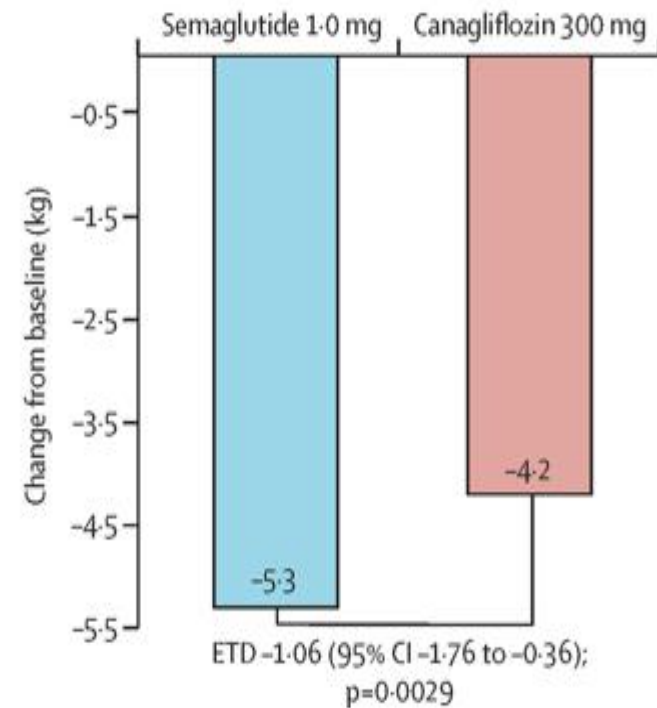
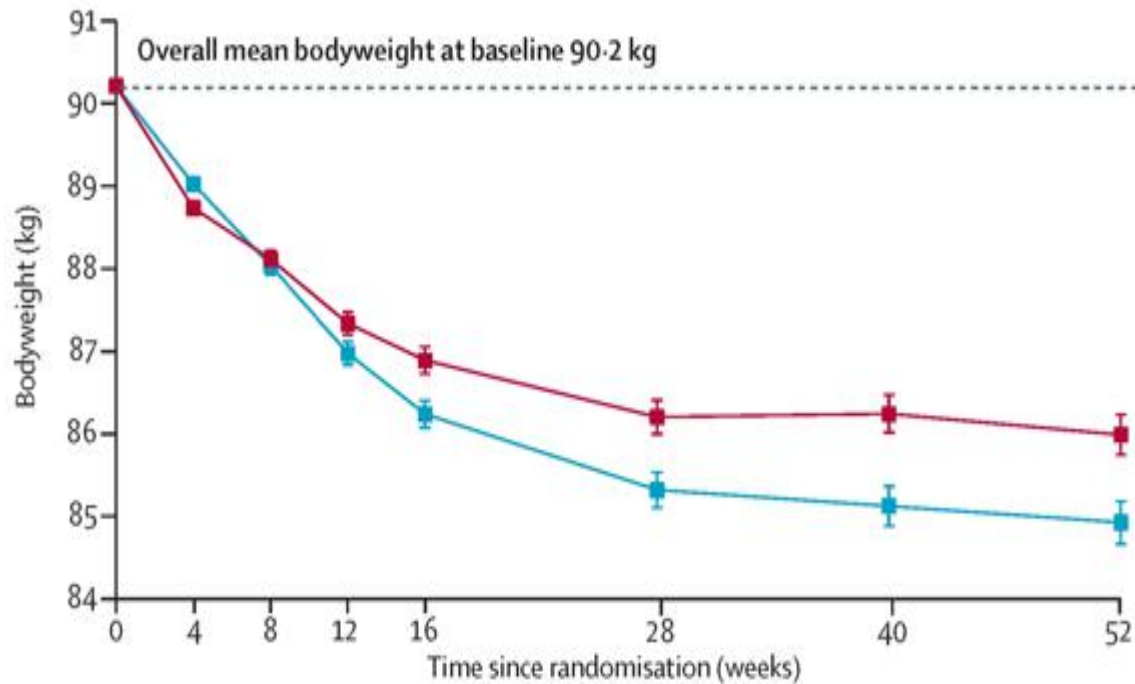


Les valeurs sont des moyennes estimées avec les EDT correspondantes et des intervalles de confiance à 95 % d'un modèle mixte pour l'analyse des mesures répétées en utilisant les données de tous les patients répartis de façon aléatoire exposés à au moins une dose du produit à l'essai (ensemble d'analyse intégral) obtenues pendant le traitement et avant l'administration d'un médicament de secours. La ligne pointillée indique la valeur de la moyenne globale au départ.

EDT : estimation de la différence dans le traitement.

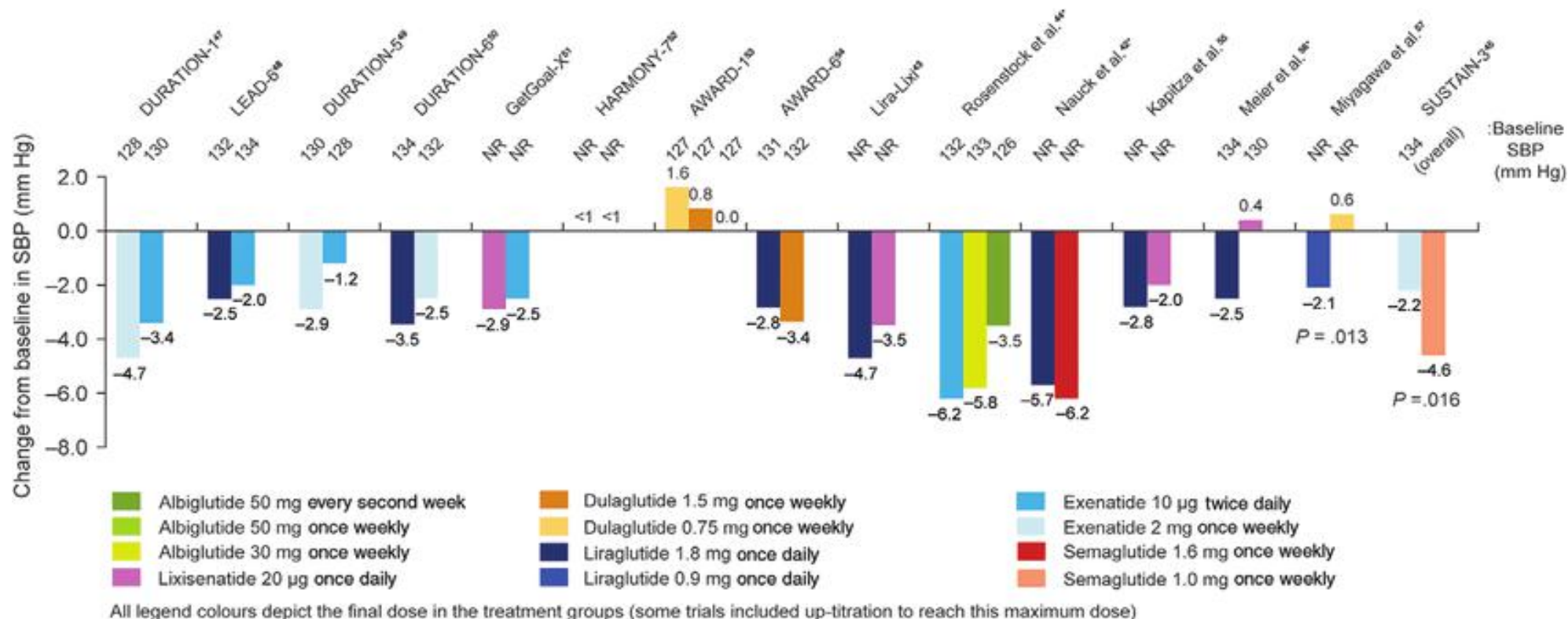
Adapté de PRATLEY, RE. et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2018, 6 (4), p. 275-286.

Semaglutide vs Canagliflozin (Etude Sustain 8)



Tension Artérielle

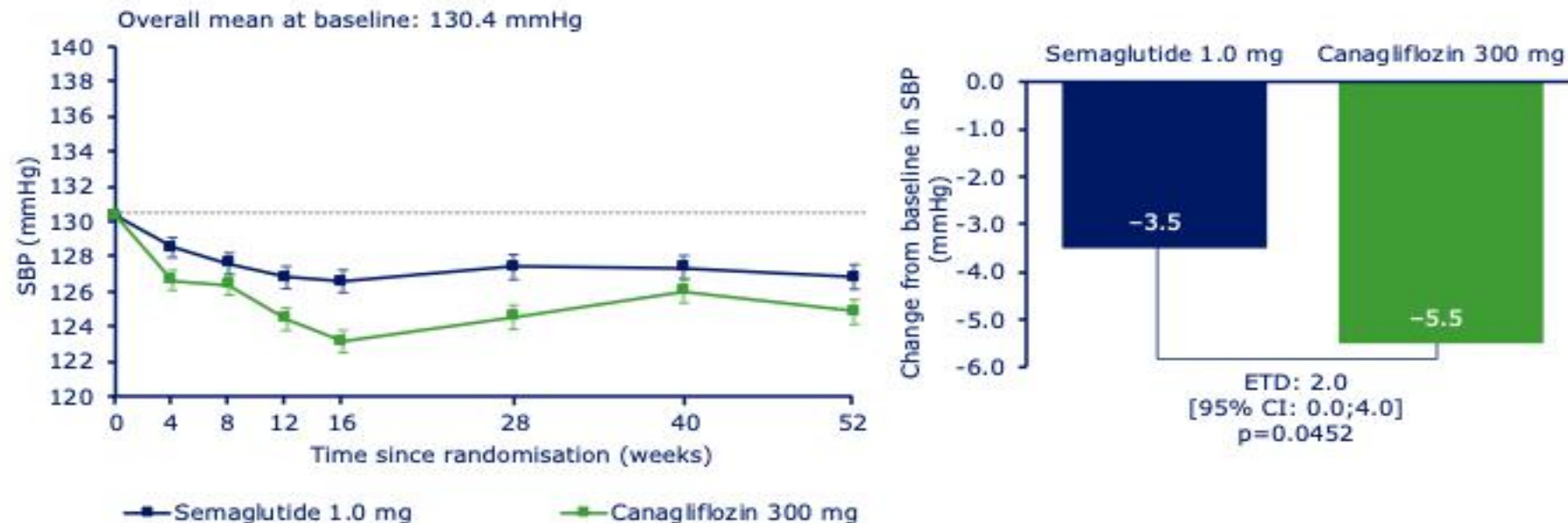
Variation de la pression artérielle systolique



Semaglutide vs Canagliflozin (Etude Sustain 8)

Systolic blood pressure

ESTIMATED MEAN BY WEEK AND CHANGE FROM BASELINE AT WEEK 52



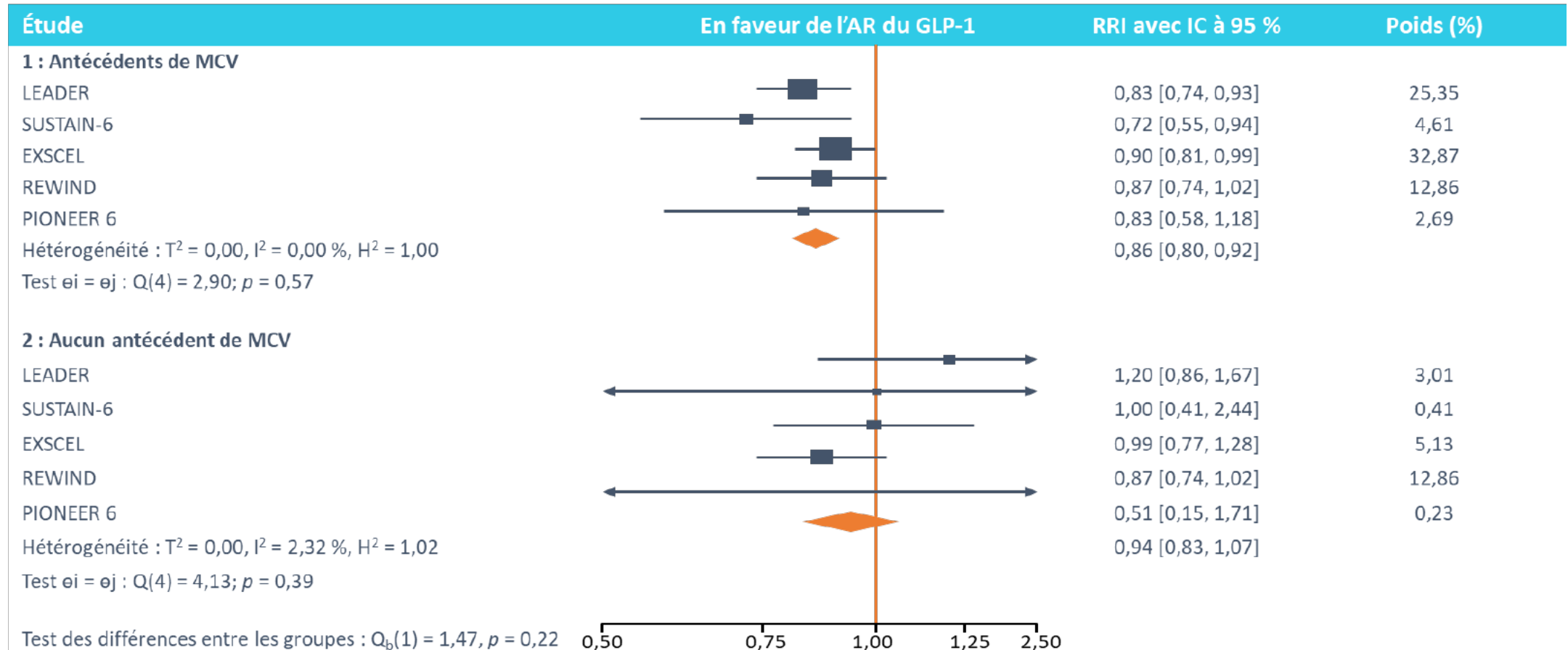
'On-treatment without rescue medication' data. Mean estimates are from an analysis of covariance where missing data were multiple imputed using data from subjects within the same group defined by randomised treatment. Error bars are ± 1 standard error of the means. Dashed line indicates the overall mean value at baseline.

CI, confidence interval; ETD, estimated treatment difference; SBP, systolic blood pressure.

Protection micro/macrovasculaire

Méta-analyse des études sur les issues CV associées aux AR du GLP-1 : ECVM

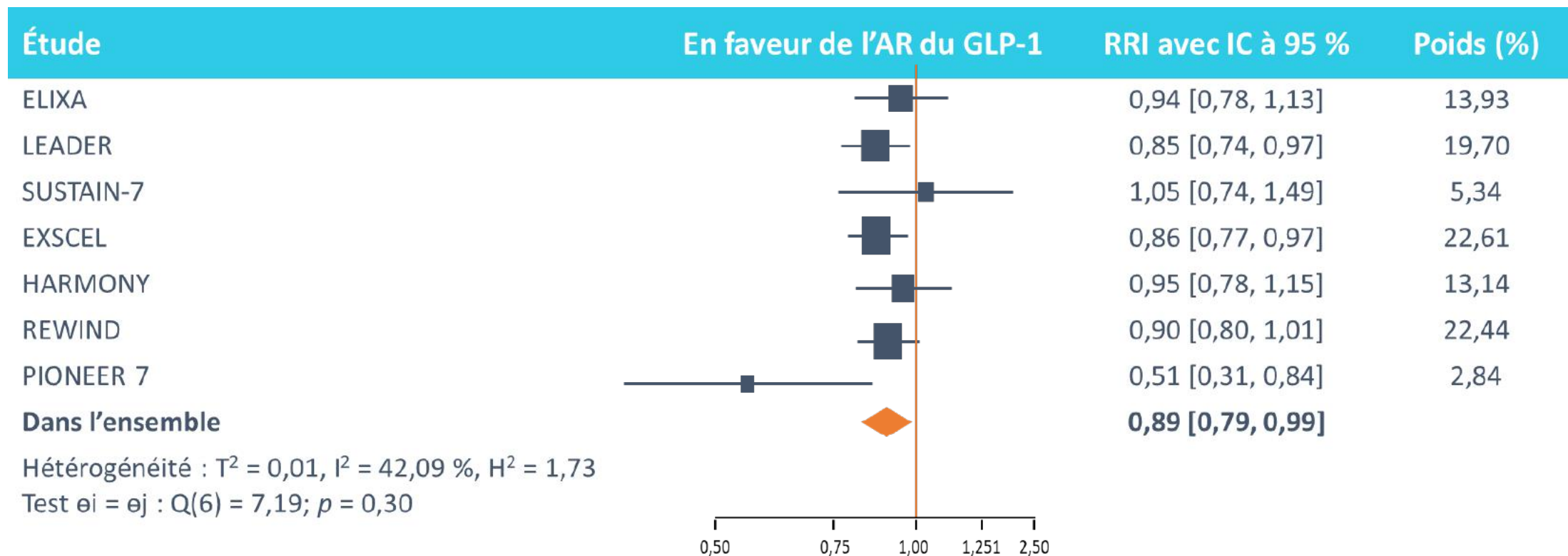
Les AR du GLP-1 ont significativement réduit les taux d'ECVM chez les patients ayant des antécédents de MCV



Méta-analyse des études sur les issues cardiovasculaires associées aux AR du GLP-1 : mortalité toutes causes confondues

Les AR du GLP-1 ont entraîné une diminution significative de la mortalité toutes causes confondues et de la mortalité d'origine CV

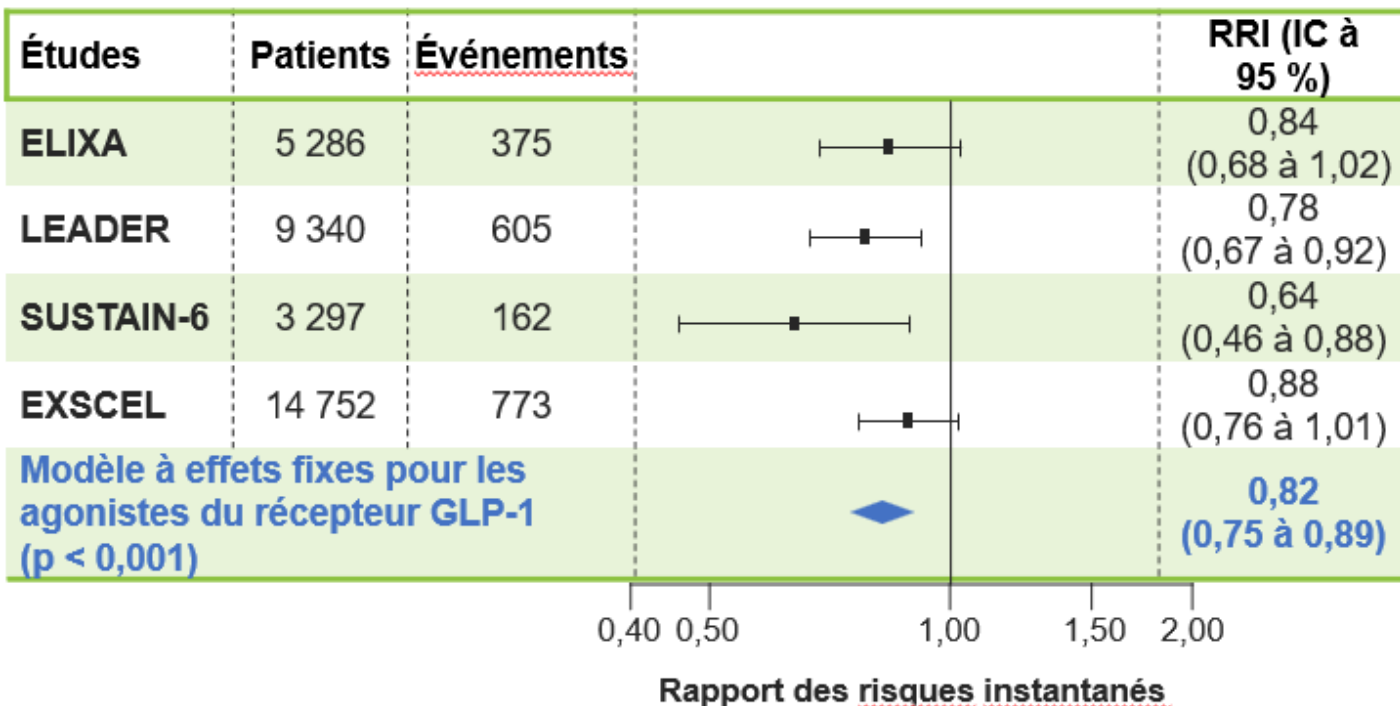
Mortalité toutes causes confondues



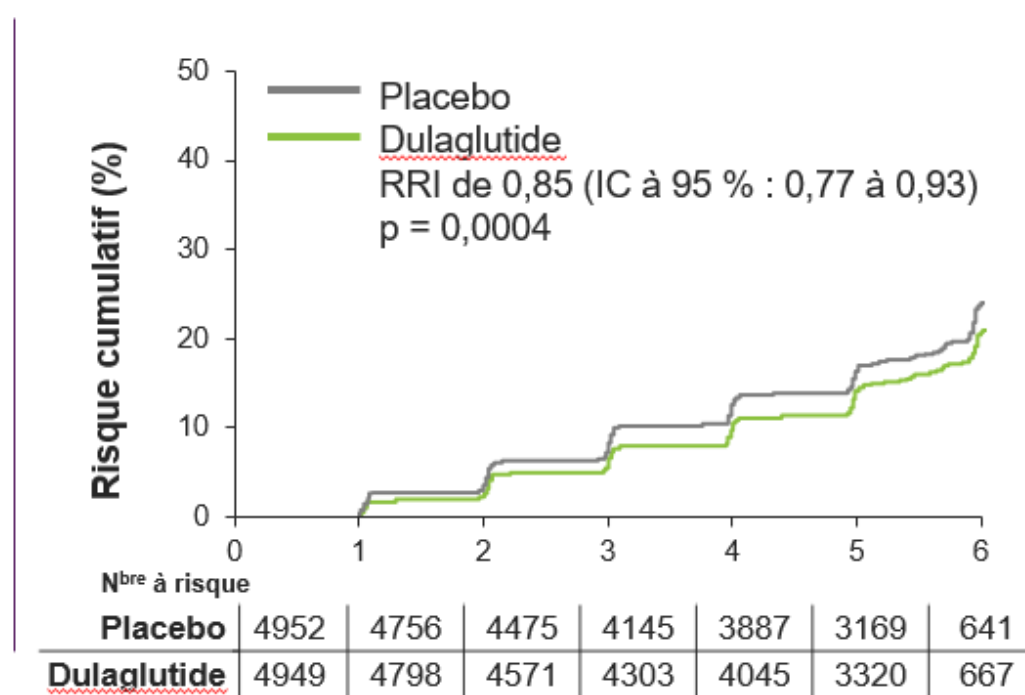
Modèle empirique de Bayes à effets aléatoires
 Erreurs-types selon la méthode de Knapp-Hartung

AR-GLP-1 et la progression de la néphropathie

Méta-analyse



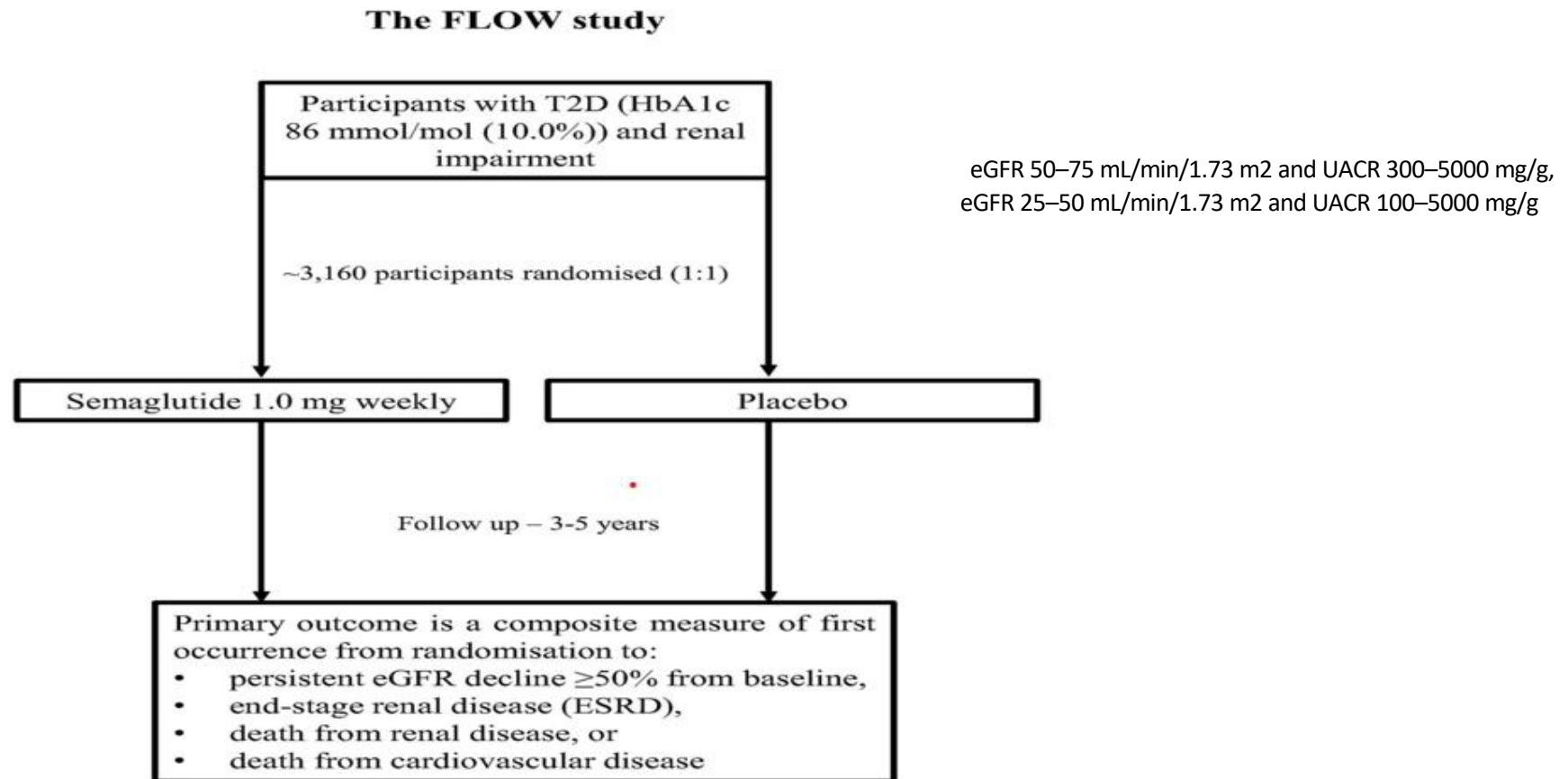
REWIND



RRI : rapport des risques instantanés

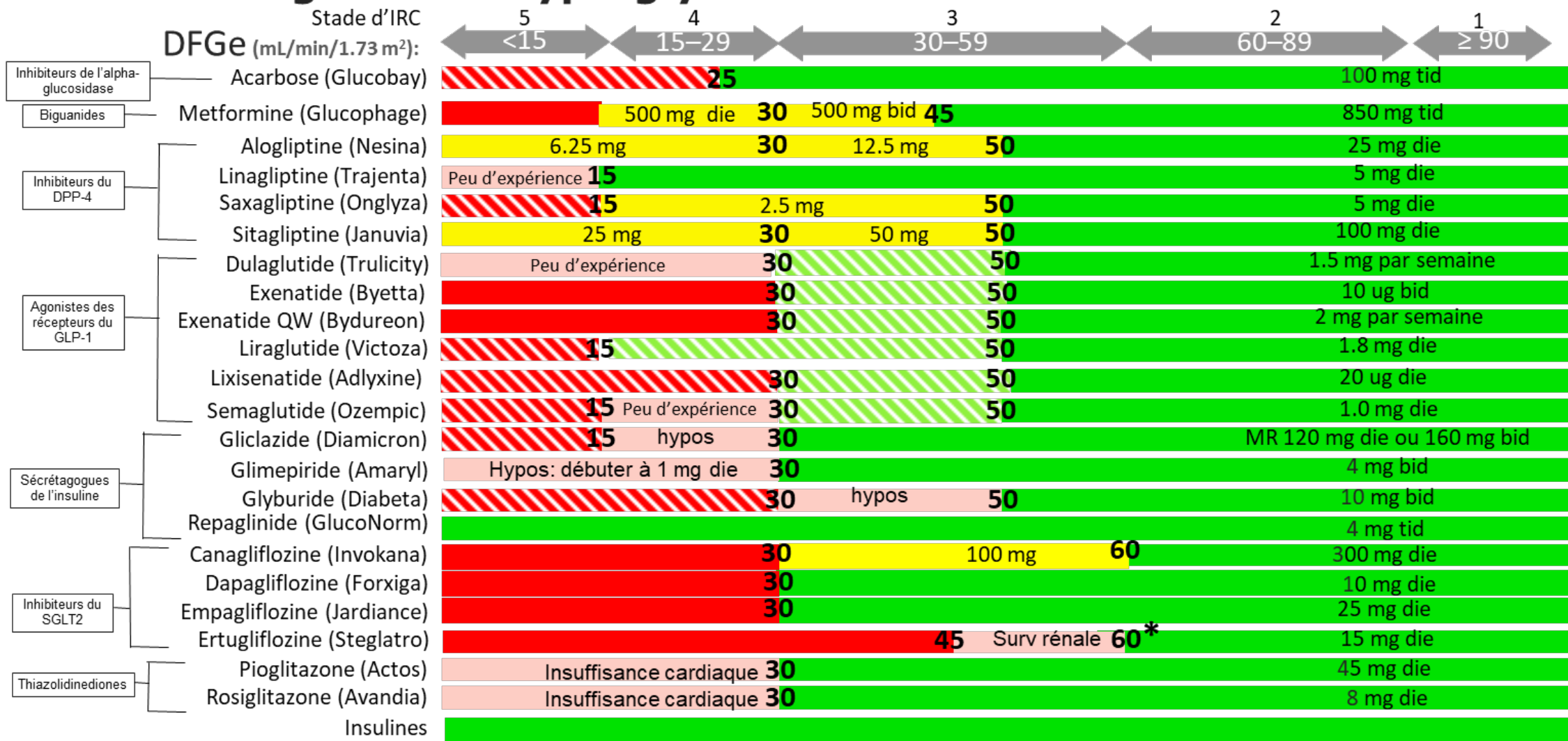
Zelnicker et al. *Circulation*. 2019;139:2022–2031; Gerstein et al. *Lancet*. 2019. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31150-X [publication en ligne avant l'impression].

Étude Rénale avec Semaglutide



Agents antihyperglycémiant et fonction rénale

Yale JF, version Octobre 2020
www.dryale.ca



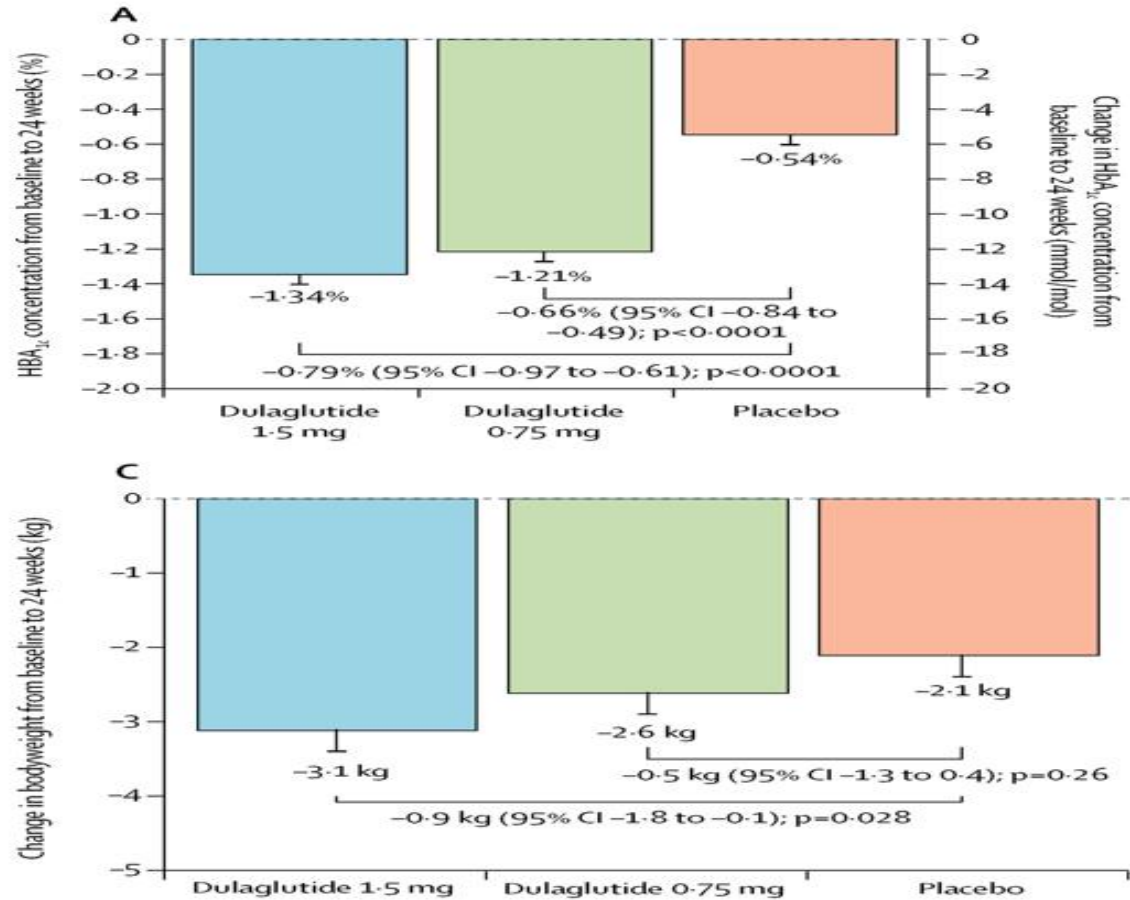
■ Contre-indiquée
 ■ Non recommandée
 ■ Besoin d'ajustement de dose
 ■ Prudence: raison indiquée
 ■ Titration prudente: éviter les nausées
 ■ Sécuritaire

* = Ne pas initier si le DFGe est < 60 ml/min

La dose indiquée est la dose maximale pouvant être utilisée à ce DFGe

La combinaison de traitement

AWARD 10 (Dulaglutide en ajout aux iSGLT2)

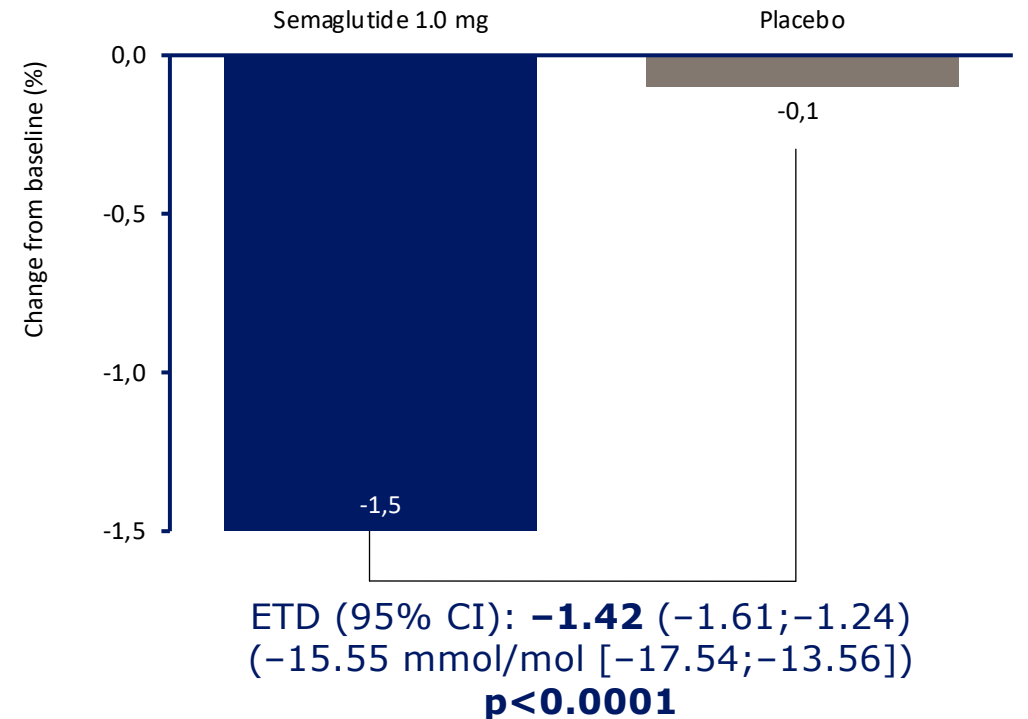
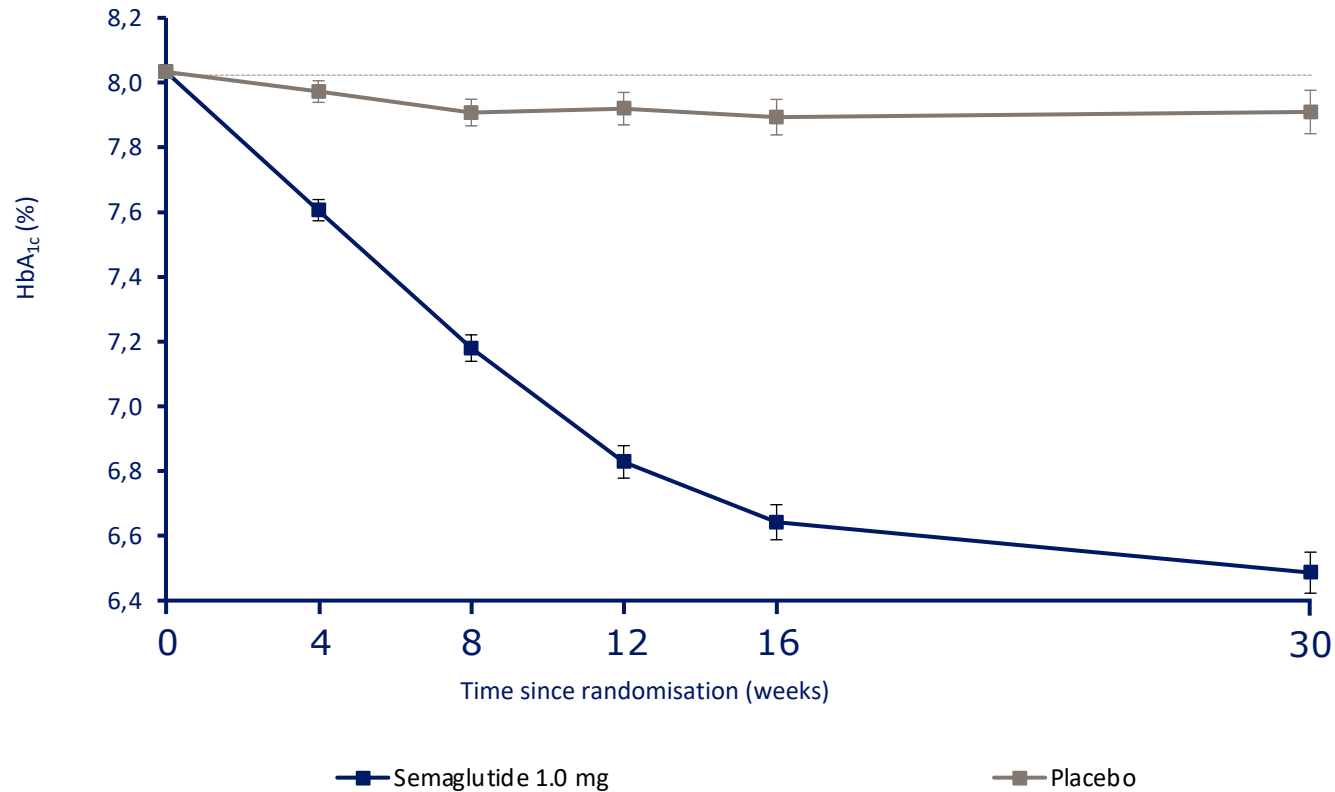


Sustain 9-Stable treatment with SGLT-2 inhibitor ± MET or SU

HbA_{1c} – primary endpoint

ESTIMATED MEAN BY WEEK AND CHANGE FROM BASELINE AT WEEK 30

Overall mean at baseline: 8.0% (64.3 mmol/mol)



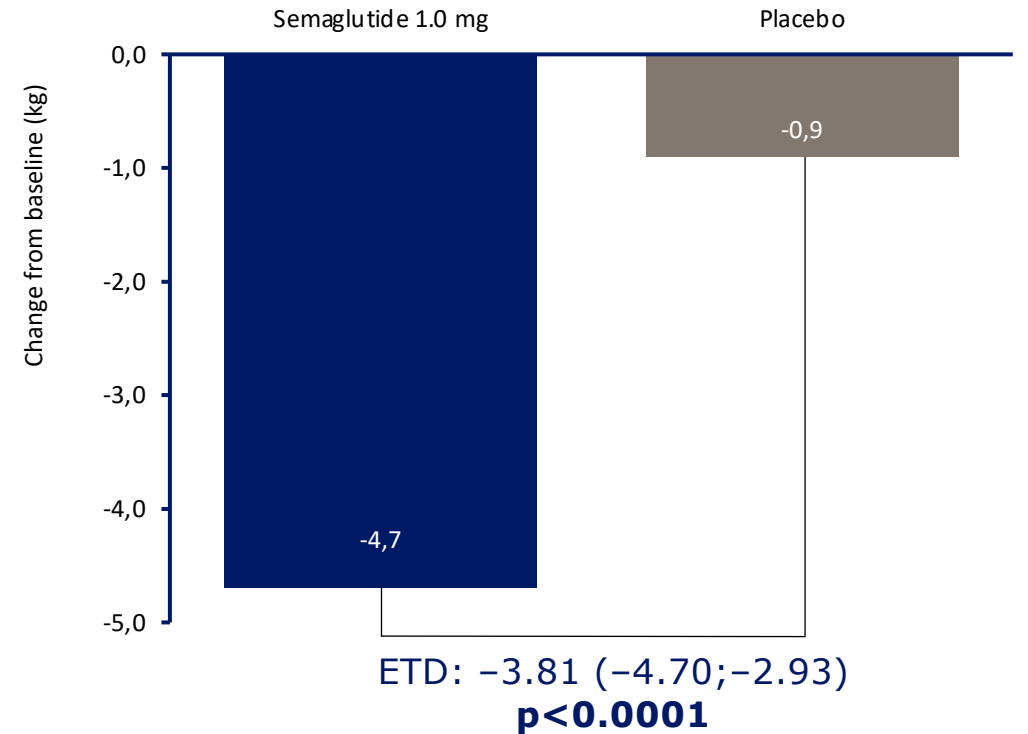
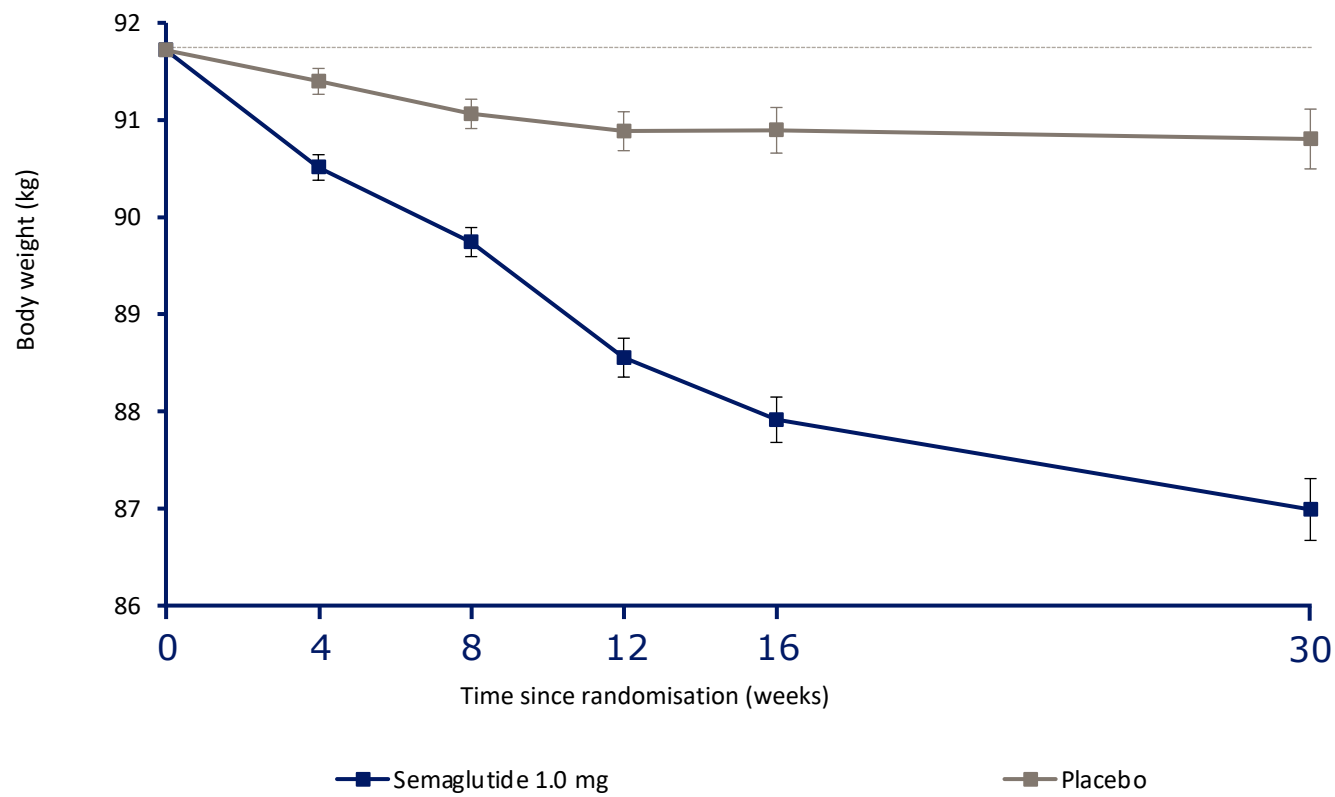
Adapted from Figure 2.

Data are estimated means from a multiple imputation analysis with treatment and stratification factors (use of a sulphonylurea at baseline [yes or no], and region [Japan or other]) as categorical effects, and baseline HbA_{1c} and bodyweight as covariates. Data are for all patients in the full analysis set, except those who discontinued treatment or required rescue medication. Dashed horizontal lines indicate the overall mean value at baseline. CI, confidence interval; ETD, estimated treatment difference.

Body weight

ESTIMATED MEAN BY WEEK AND CHANGE FROM BASELINE AT WEEK 30

Overall mean at baseline: 91.7 kg



Adapted from Figure 3.

Data are estimated means from a multiple imputation analysis or proportion of patients from an analysis of covariance, with treatment and stratification factors (use of a sulphonylurea at baseline [yes or no], and region [Japan or other]) as categorical effects, and baseline HbA_{1c} and bodyweight as covariates. Data are for all patients in the full analysis set, except those who discontinued treatment or required rescue medication. The horizontal dashed line indicates the overall mean value at baseline. CI, confidence interval; ETD, estimated treatment difference.

Questions?