

# Les Agonistes GLP1 Dans La Pratique Courante

Peter assimakopoulos MD FRCPC

# Divuligation

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

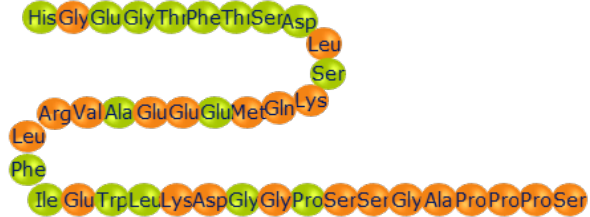
# Objectifs

- - **Nommer les indications thérapeutiques des agonistes du aGLP-1 au Canada.**
- - **Comprendre les avantages non glycémiques des agonistes du aGLP-1.**
- - **Identifier les patients idéaux à travers des études de cas.**

# Agonistes du récepteur du GLP-1

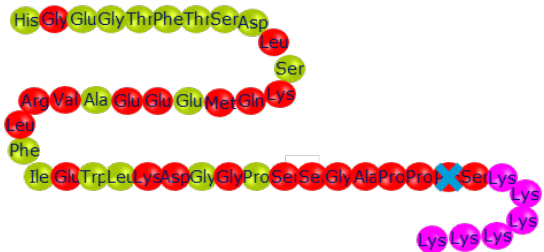
## GLP-1 d'après l'exendine

### Exénatide (4,19 kDa)



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

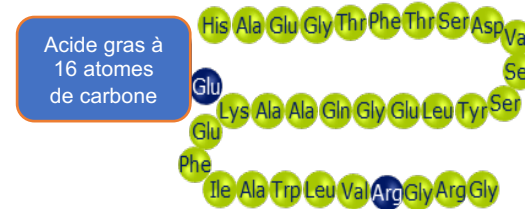
### Lixisénatide (4,86 kDa)



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

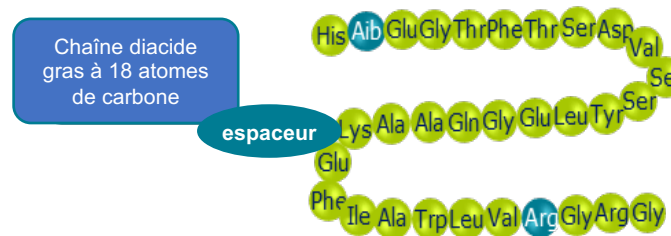
## Analogues du GLP-1 humain

### Liraglutide (3,75 kDa)



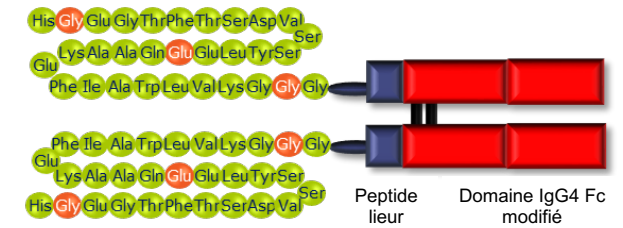
- **97 %** d'homologie avec la séquence d'acides aminés du GLP-1 humain
- Demi-vie : de 8 à 12 heures

### Sémaglutide (4,11 kDa)



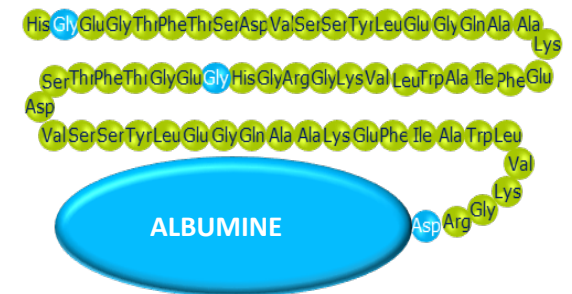
- **94 %** d'homologie avec la séquence d'acides aminés du GLP-1 humain
- Demi-vie : de 155 à 184 heures (~7 jours)

### Dulaglutide (59,67 kDa)



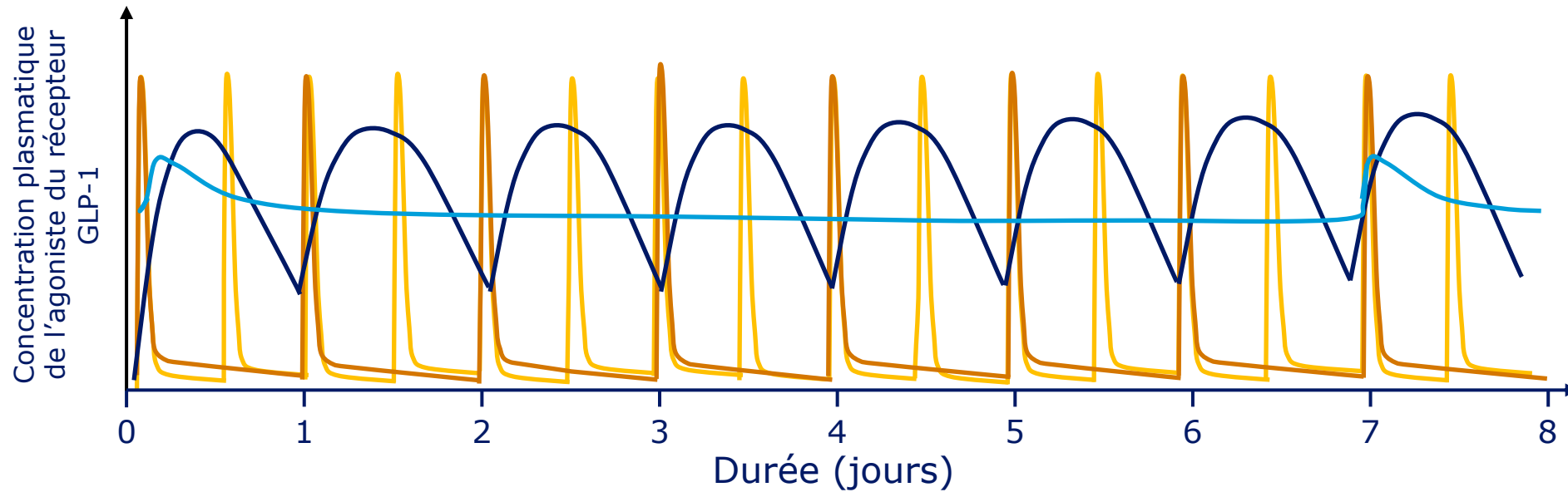
- **90 %** d'homologie avec la séquence d'acides aminés du GLP-1 humain
- Demi-vie : 5 jours

### Albiglutide (72,97 kDa)

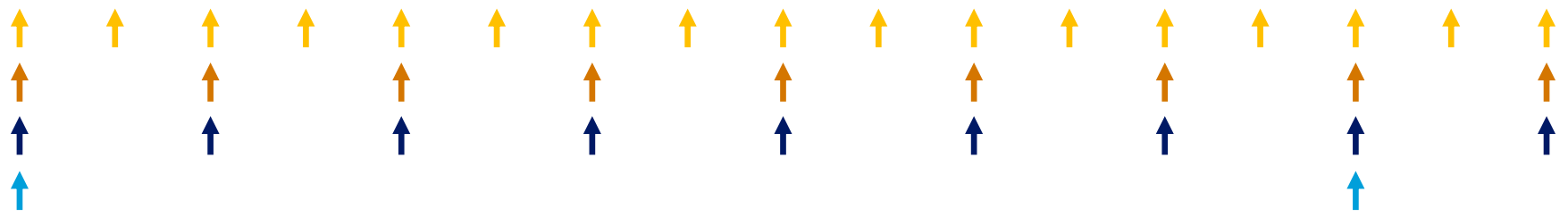


- **97 %** d'homologie avec la séquence d'acides aminés du GLP-1 humain
- Demi-vie : de 3 à 5 jours

# Différences pharmacocinétiques entre les agonistes du récepteur GLP-1 à l'état d'équilibre



Deux fois par jour<sup>1</sup>  
 Une fois par jour<sup>2</sup>  
 Une fois par jour<sup>3</sup>  
 Une fois par semaine<sup>4-7</sup>



Exénatide  
 Lixisénatide  
 Liraglutide  
 Sémaglutide 1 f.p.s.  
 Dulaglutide 1 f.p.s.  
 Exénatide 1 f.p.s.

GLP-1 : glucagon-like peptide-1.  
 1. REDDY, S., et al. *AAPS J* 2005;7:M1285; 2. CHRISTENSEN, M. et al. *IDrugs* 2009;12:503-13; 3. ELBRØND, B. et al. *Diabetes Care* 2002;25:1398-404; 4. KAPITZA, C. et al. *J Clin Pharmacol* 2015;55:497-504; 5. MARBURY, TC. et al. *Clin Pharmacokinetics* 2017; DOI: 10.1007/s40262-017-0528-2; 6. KURITZKY, L. et al. *Postgrad Med* 2014;126:60-72; 7. FINEMAN M, et al. *Clin Pharmacokinetics* 2011;50:65-74.

# Indications thérapeutiques des agonistes du GLP-1 au Canada.

	VICTOZA	OZEMPIC	TRULICITY	ADLYXINE	BYDUREON	BYETTA
monothérapie (intol. mtf)	✓	✓	✓	✗	✓	✗
metformine	✓	✓	✓	✓	✓	✓
met/su	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Insulin basale	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Insuline prandiale	✗	✗	✓	✗	✗	✗

## Traitement d'association à dose ajustable associant un insuline basale et un AR GLP-1

- **iGlarLixi (SOLIQUA)** Indiqué chez l'adulte atteint de diabète de type 2 comme complément à un régime alimentaire et à un programme d'exercice, afin d'améliorer le contrôle glycémique que **l'insuline basale (< 60 unités par jour), seule ou en association avec la metformine, ne permet pas de maîtriser de manière satisfaisante**
- **iDégLira (XULTOPHY®)** Indiqué, en une prise uniquotidienne, comme traitement d'appoint à des modifications du mode de vie chez les adultes atteints de diabète sucré de type 2 pour améliorer la maîtrise glycémique, **en association avec la metformine et avec ou sans sulfonylurée quand ceux-ci (pris en association avec une dose d'insuline basale < 50 unités par jour ou une dose de liraglutide ≤ 1,8 mg par jour) ne permettent pas d'obtenir une maîtrise glycémique adéquate**

# RAMQ Victoza/Trulicity

- LIRAGLUTIDE /DULAGLUTIDE:

en association avec la metformine, pour le traitement des personnes diabétiques de type 2 dont le contrôle

glycémique est inadéquat et dont l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> lorsqu'un

inhibiteur de la DPP-4 est contre-indiqué, non toléré ou inefficace.

- La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois.
- Lors de la première demande de poursuite du traitement, le médecin doit fournir la preuve d'un effet bénéfique défini par une diminution de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) d'au moins 0,5 % ou par l'atteinte d'une valeur cible de 7 % ou moins.



# RAMQ Ozempic (semaglutide)

- SÉMAGLUTIDE :
- pour le traitement des personnes diabétiques de type 2, en association avec la metformine lorsqu'une sulfonylurée est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace.

Pourquoi un agoniste de GLP-1?

## Comparaison de médicaments antihyperglycémiantes

	MET	SU	iSGLT <sub>2</sub>	iDPP <sub>4</sub>	GLP <sub>1</sub>	Insuline
<b>A1c</b>	↓↓	↓↓	↓↓ à ↓↓↓	↓↓	↓↓ à ↓↓↓	↓↓↓
<b>Hypo</b>	Rare	+++	Rare	Rare	Rare	+++++
<b>Poids</b>	↓	↑	↓↓	Neutre	↓↓	↑↑
<b>TA</b>	Neutre	Neutre	↓↓	Neutre	↓ à ↓↓	Neutre
<b>Mode administration</b>	Orale	Orale	Orale	Orale	Injection	Injection
<b>Effet Cardiovasculaire</b>	Oui?		Oui (empa et cana)	Neutre	Oui (Lira)	Neutre
<b>Coût</b>	\$	\$	\$\$\$	\$\$\$	\$\$\$\$	\$-\$\$\$\$

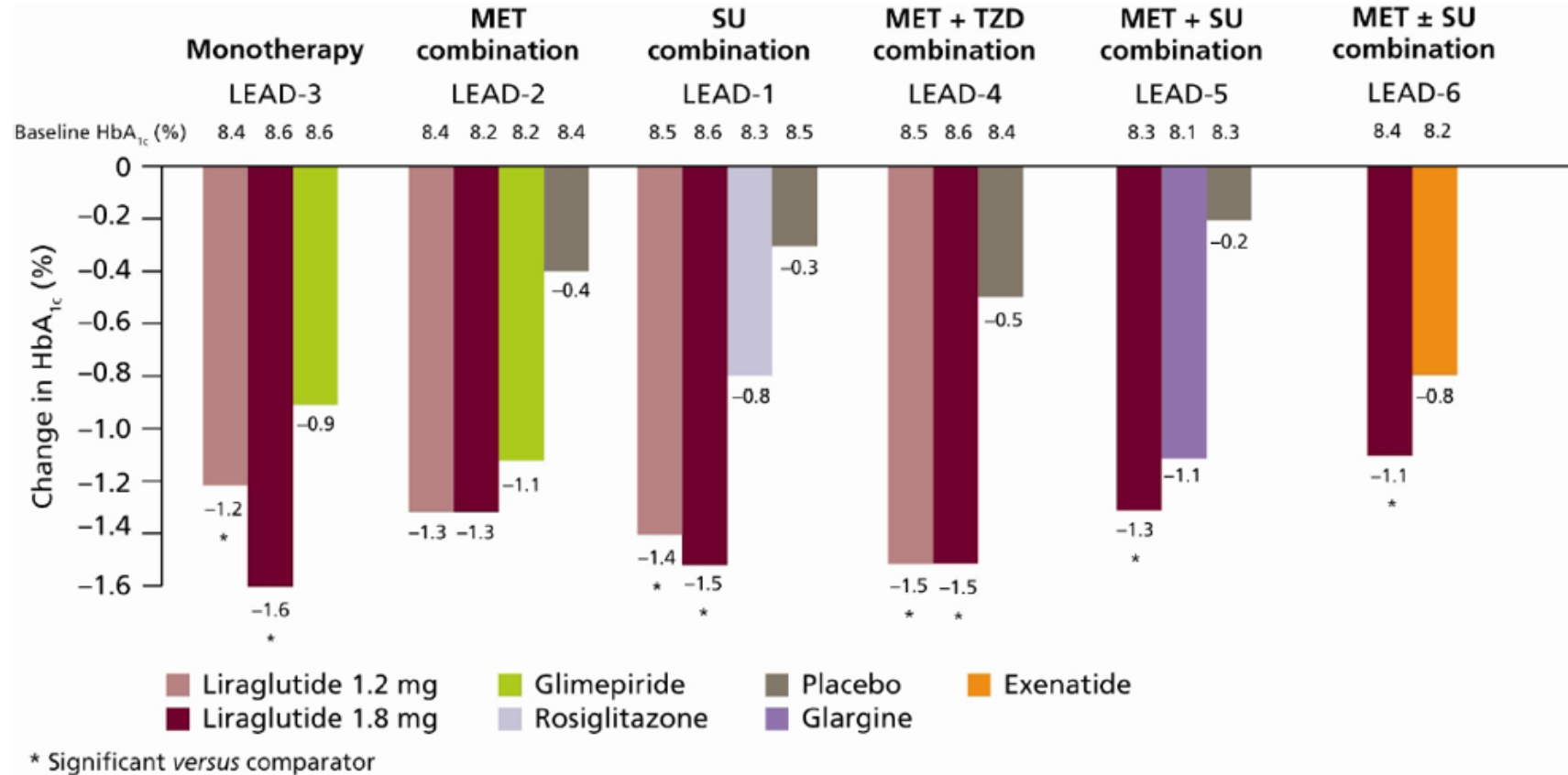
## Recommandation 8

Chez les adultes diabétiques de type 2 ne présentant aucune MCV clinique et dont les cibles glycémiques ne sont pas atteintes avec leurs antihyperglycémifiants actuels,

**les incrétines (inhibiteurs de la DPP-4 ou agonistes des récepteurs du GLP1) ou les inhibiteurs du SGLT-2, doivent être envisagés comme traitement d'appoint avant**

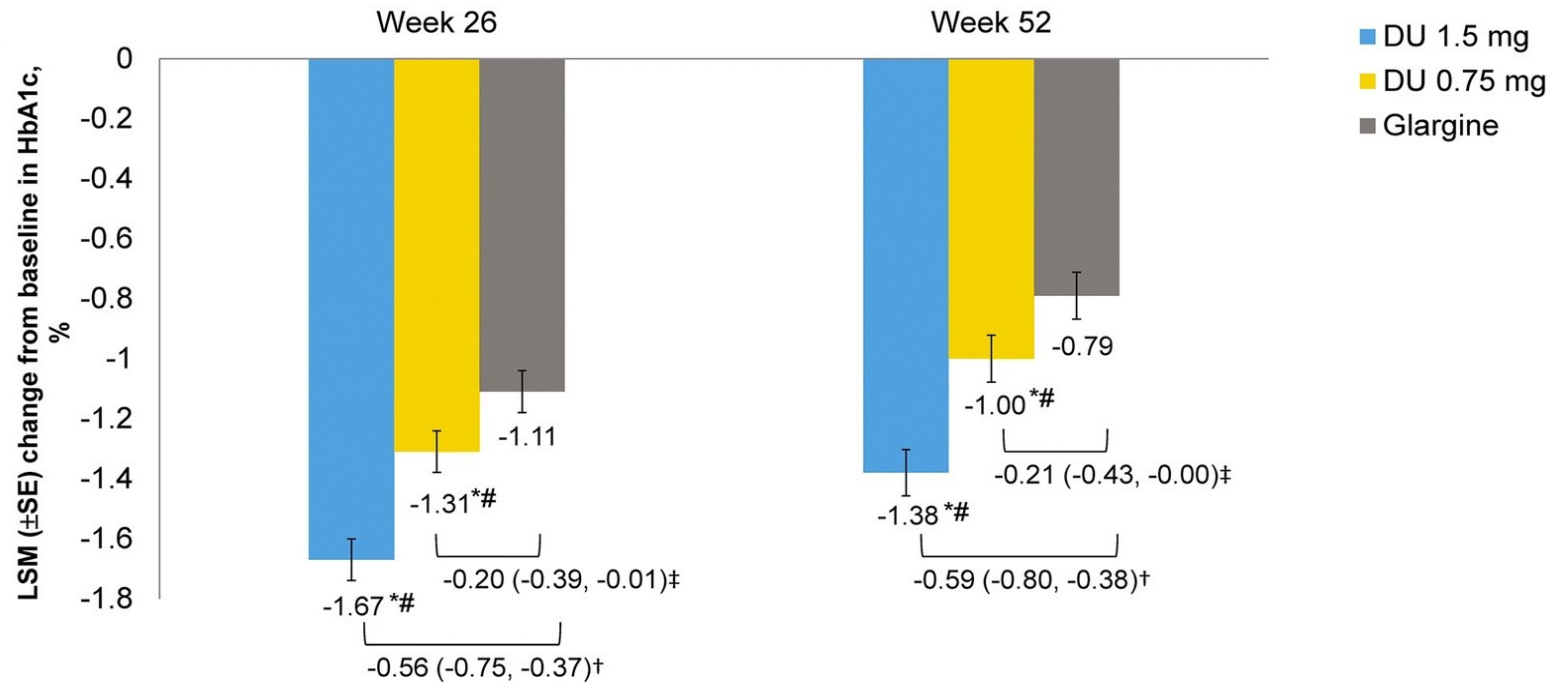
les sécrétagogues de l'insuline, **l'insuline** et les TZD pour améliorer la maîtrise de la glycémie si l'atténuation du risque d'hypoglycémie ou de prise de poids est prioritaire [catégorie A, niveau 1A]

# Liraglutide vs Insuline basale

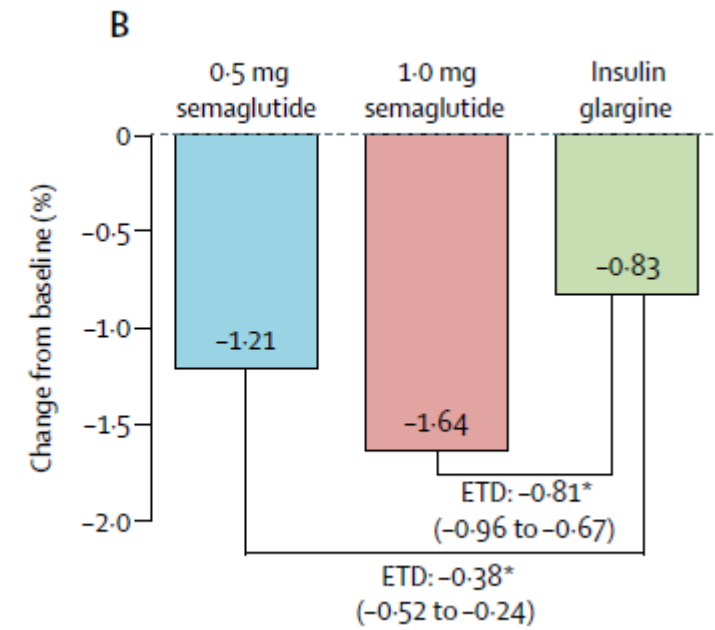
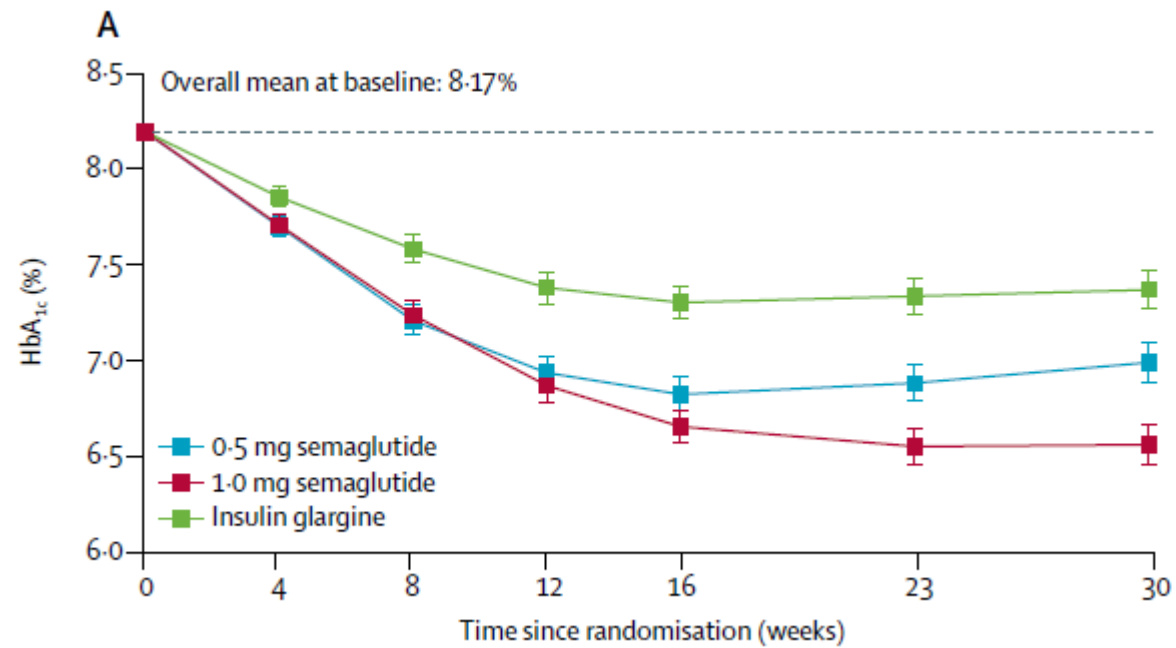


SU, sulphonylurea; TZD, thiazolidinedione; MET, metformin.

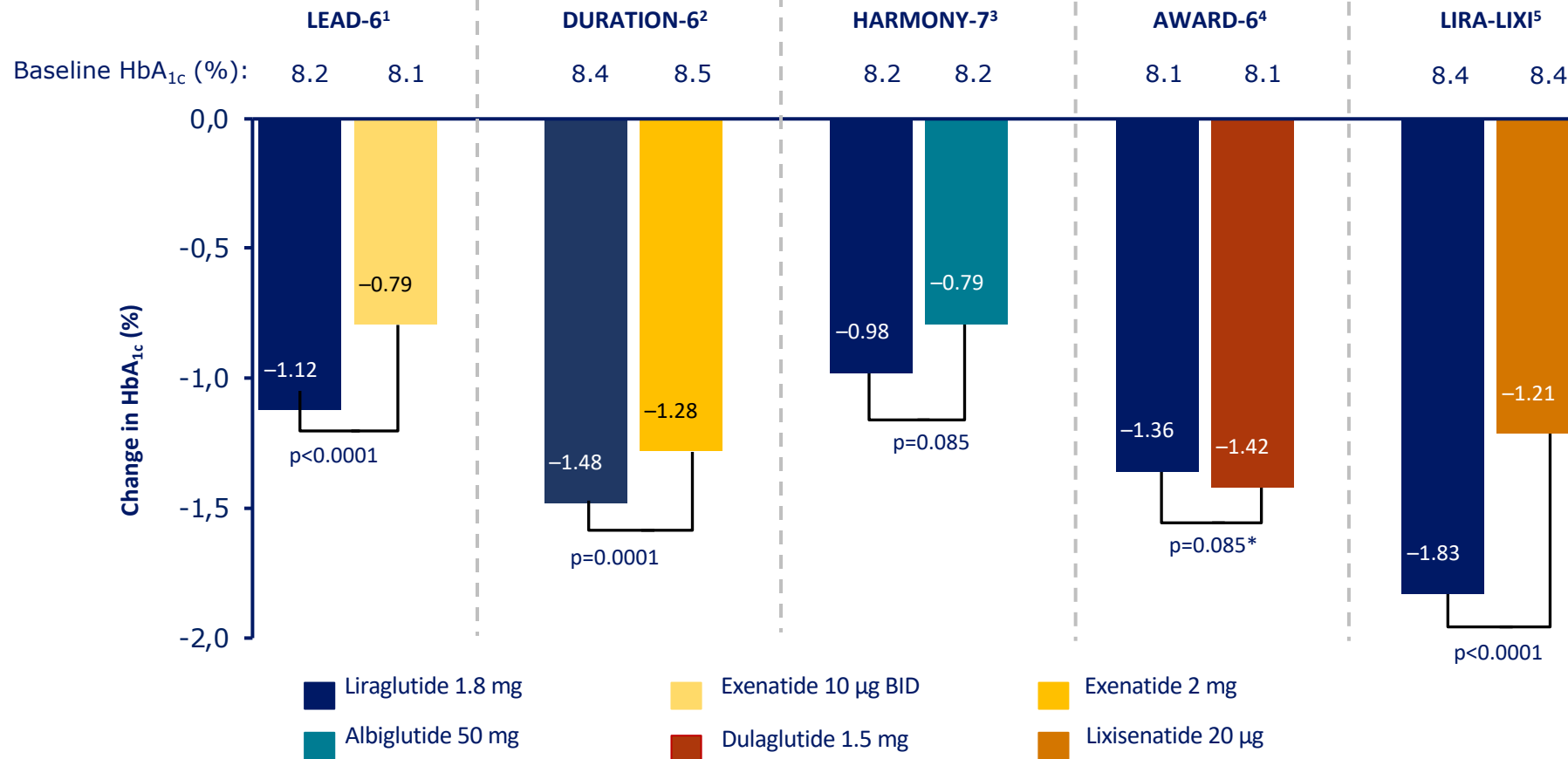
# Award-4 Dulaglutide vs Insuline



# Semaglutide vs Insuline basale



# HbA<sub>1c</sub>: 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;

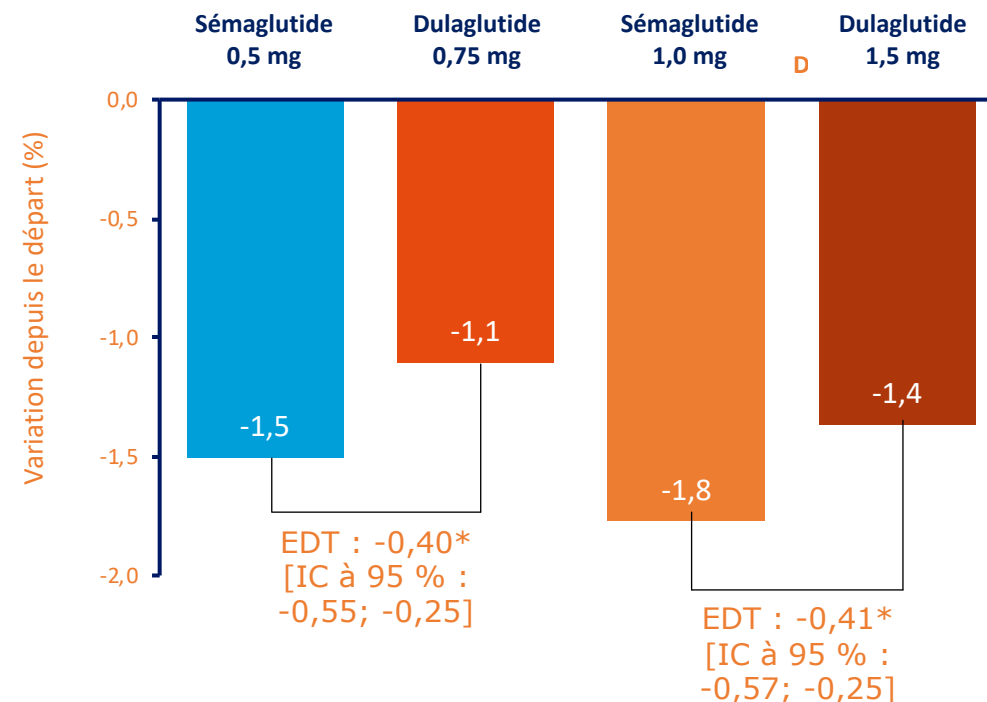
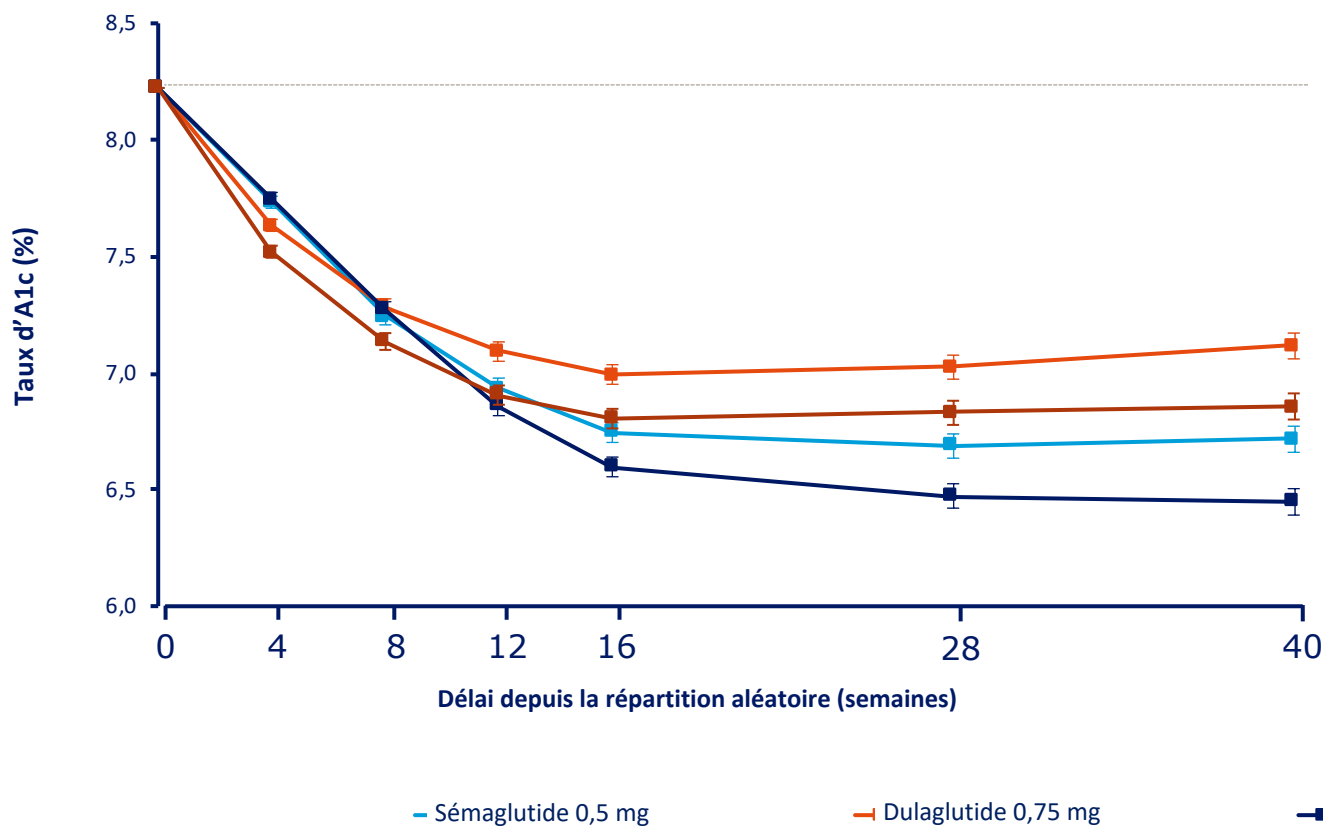
5. Nauck M et al. *Diabetes Care* 2016;39:1501-9.



# SUSTAIN 7 : Variation du taux d'A1c

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

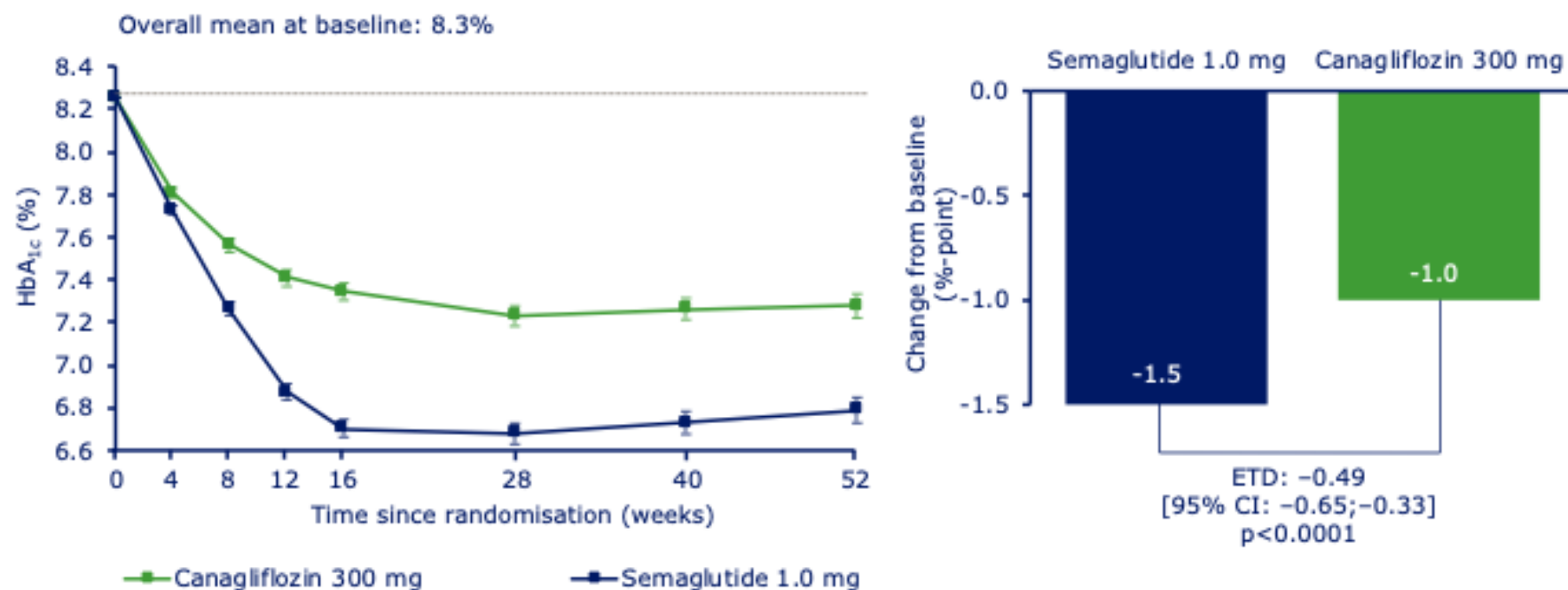
Moyenne globale au départ : 8,2 %



\*  $p < 0,0001$  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.

# HbA<sub>1c</sub> – primary endpoint

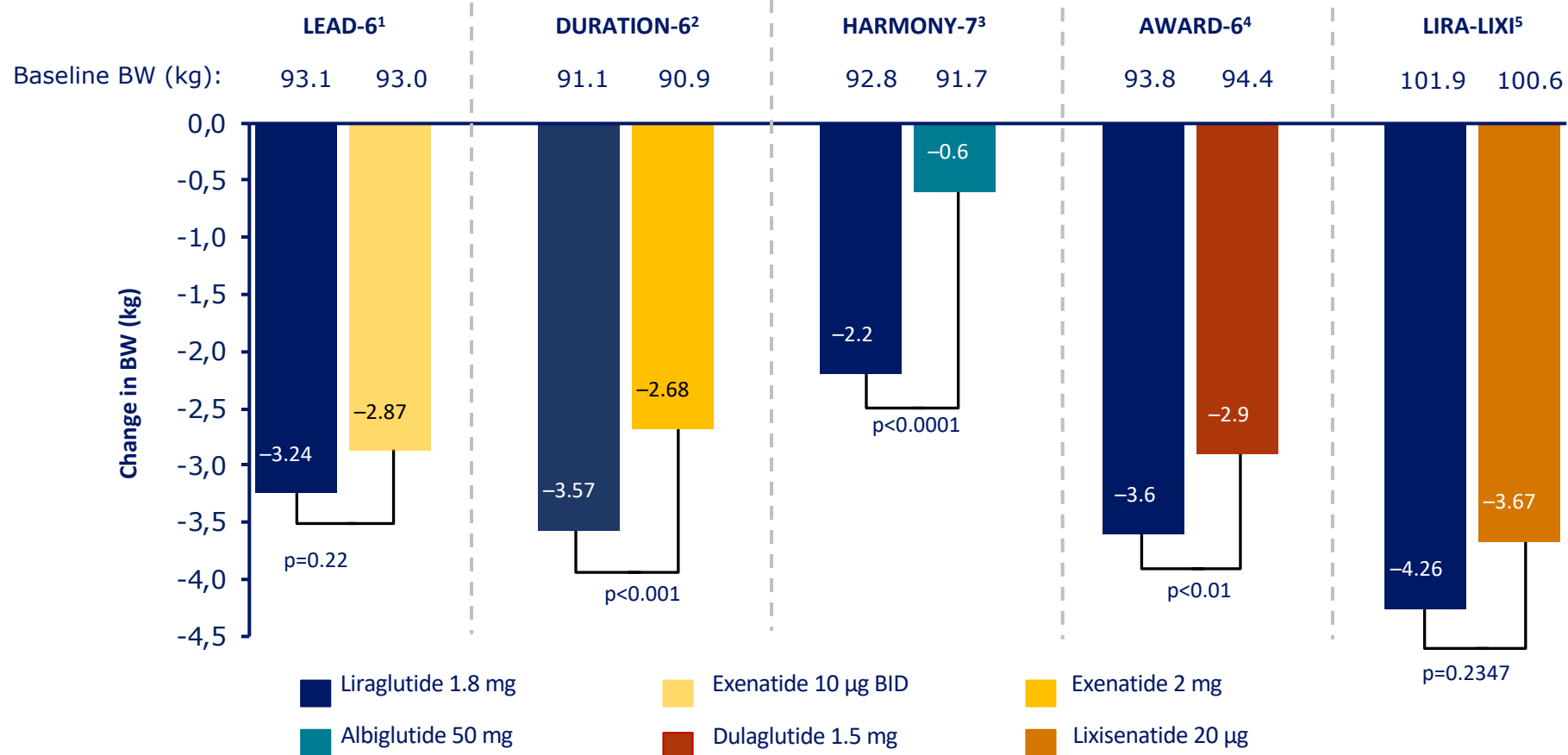
ESTIMATED MEAN BY WEEK AND CHANGE FROM BASELINE AT WEEK 52



'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 treatment arm. Error bars are  $\pm 1$  standard error of the means. Dashed line indicates the overall mean value at baseline. CI, confidence interval; ETD, estimated treatment difference.

Poids Corporel

# Poids corporel: résultats d'essais comparatifs

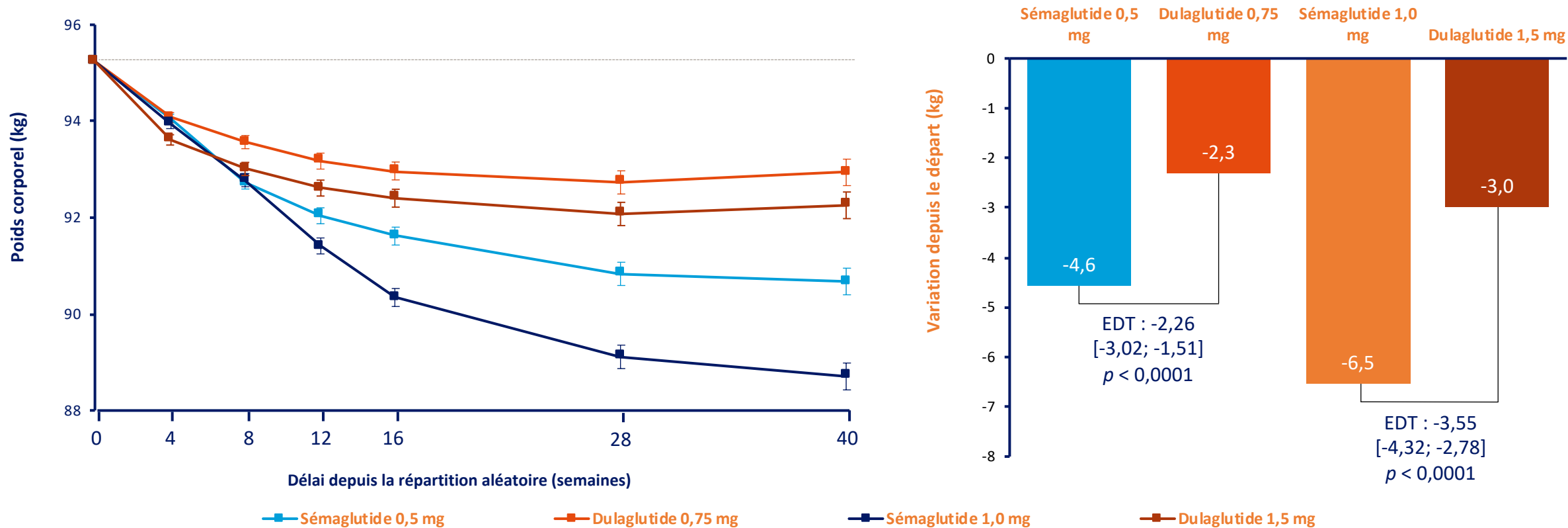


BID, twice a day; BW, body weight; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist. Direct comparisons should not be made between trials.  
 1. Buse JB et al. *Lancet* 2009;374:39–47; 2. Buse JB et al. *Lancet* 2013;381:117–24; 3. Pratley RE et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:289–97; 4. Dungan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



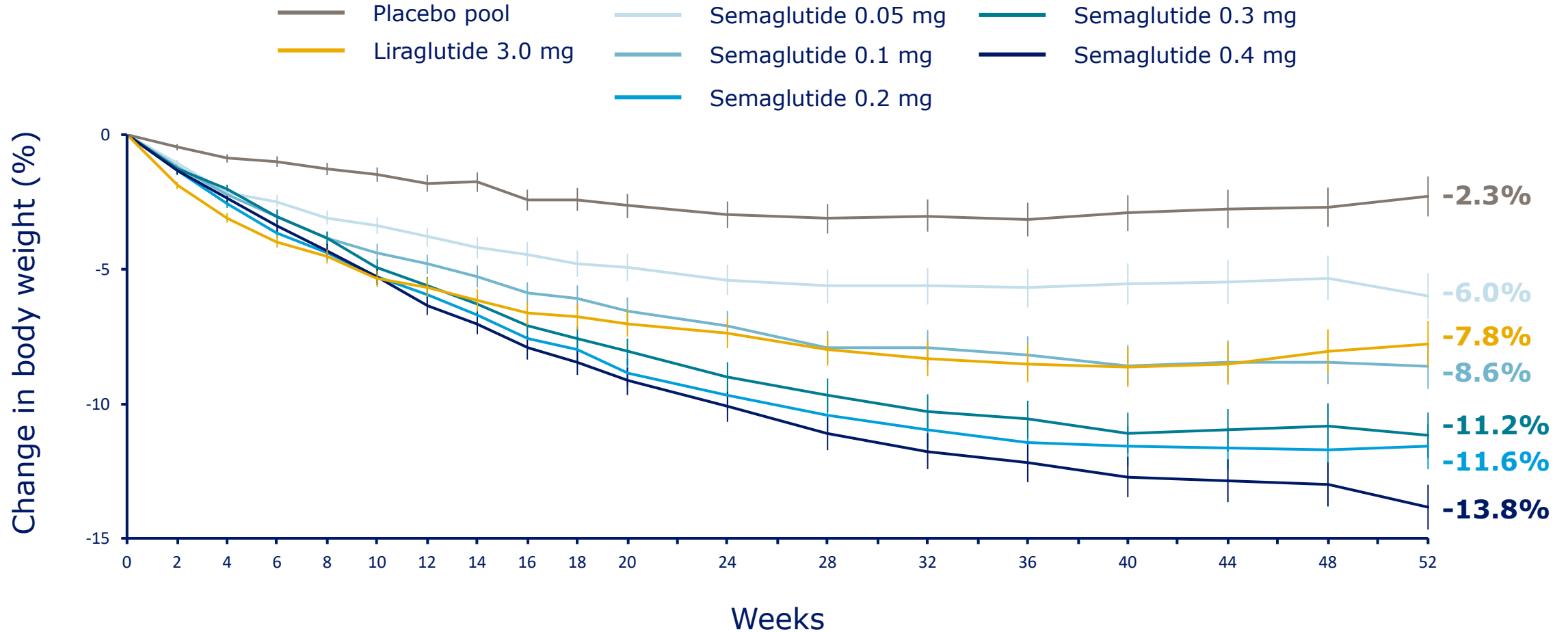
Les valeurs sont des moyennes estimées avec les EDT correspondantes et des intervalles de confiance à 95 % d'un modèle mixte pour l'analyse des mesures répétées en utilisant les données de tous les patients répartis de façon aléatoire exposés à au moins une dose du produit à l'essai (ensemble d'analyse 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.

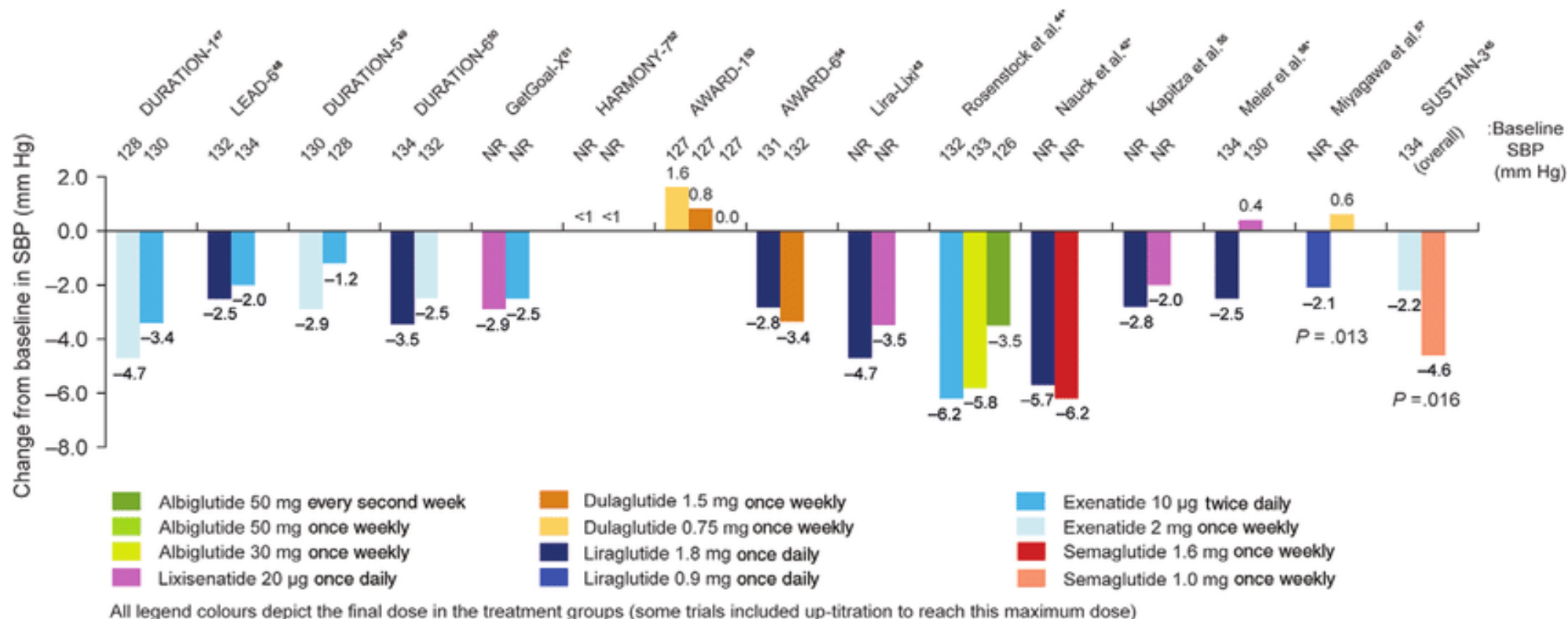
# Change in body weight (%)

Baseline to week 52: J2R-MI data (phase 2)



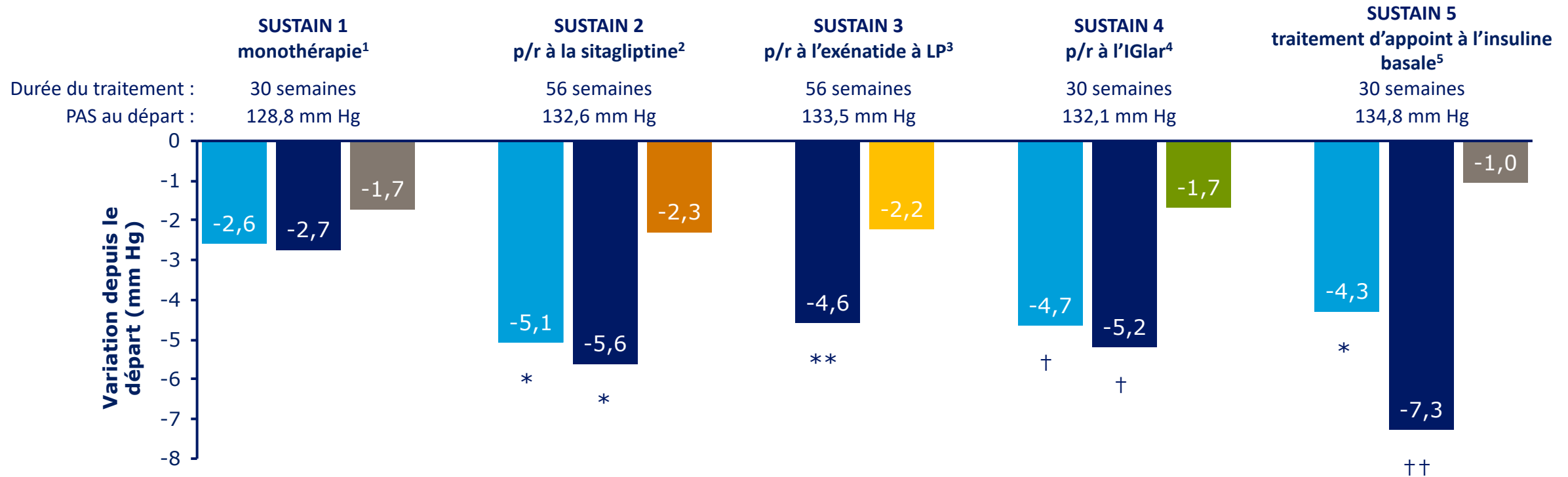
Tension Artérielle

# Variation de la pression artérielle systolique





# SUSTAIN 1 à 5 : Variation de la pression artérielle systolique



En général, les deux doses de sémaglutide ont réduit la pression artérielle diastolique, mais ces différences n'étaient pas significatives p/r au comparateur.

■ Sémaglutide 0,5 mg    ■ Sémaglutide 1,0 mg    ■ Placebo    ■ Sitagliptine 100 mg    ■ Exénatide à LP 2,0 mg    ■ IGLar

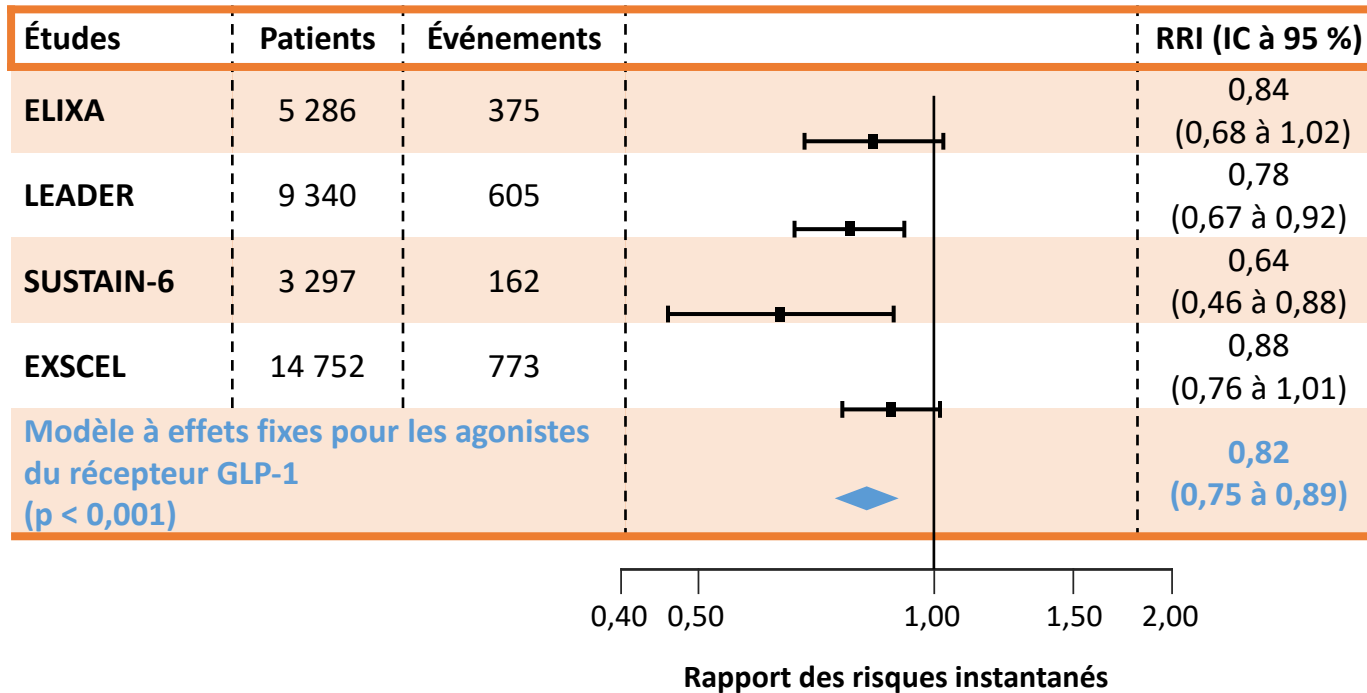
\*  $p < 0,005$  p/r au comparateur; \*\*  $p < 0,02$  p/r au comparateur; †  $p < 0,004$  p/r au comparateur; ††  $p < 0,001$ .

LP : libération prolongée; IGLar : insuline glargine; PAS : pression artérielle systolique. 1. SORLI, C. et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2017, 5 (4), p. 251-260; 2. AHRÉN, B. et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2017, 5 (5), p. 341-354; 3. AHMANN, A.J. et al. *Diabetes Care*, 2018, 41 (2), p. 258-266; 4. ARODA, VR. et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2017, (5) 5, p. 355-366; 5. RODBARD, HW. et al. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2018, 103 (6), p. 2291-2301.

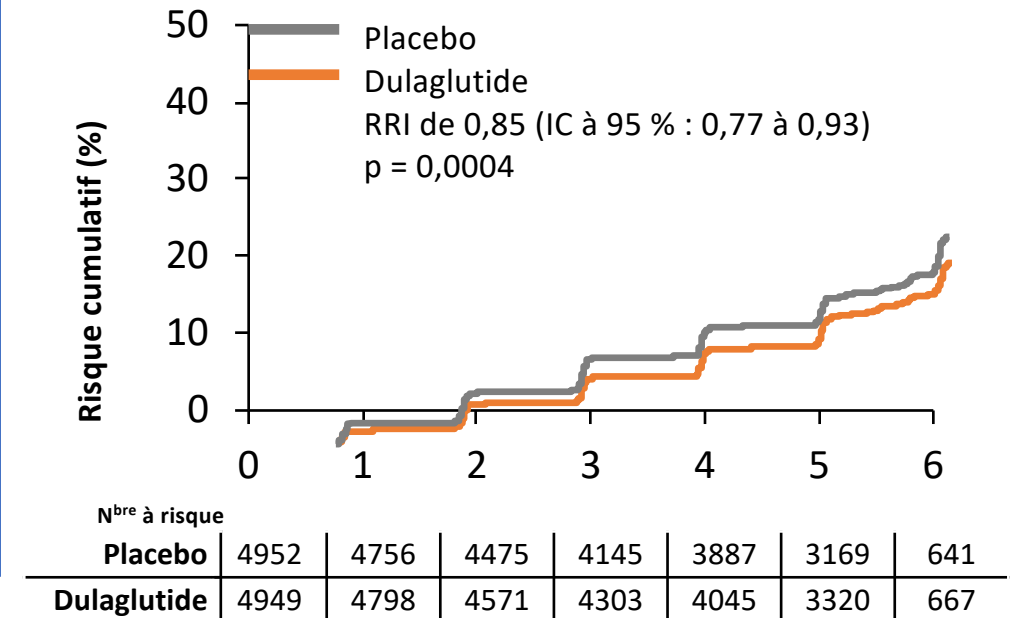
Protection micro/macrovasculaire

# Effets des agonistes du récepteur GLP-1 sur un critère d'évaluation composite lié à la fonction rénale des essais sur les effets cardiovasculaires

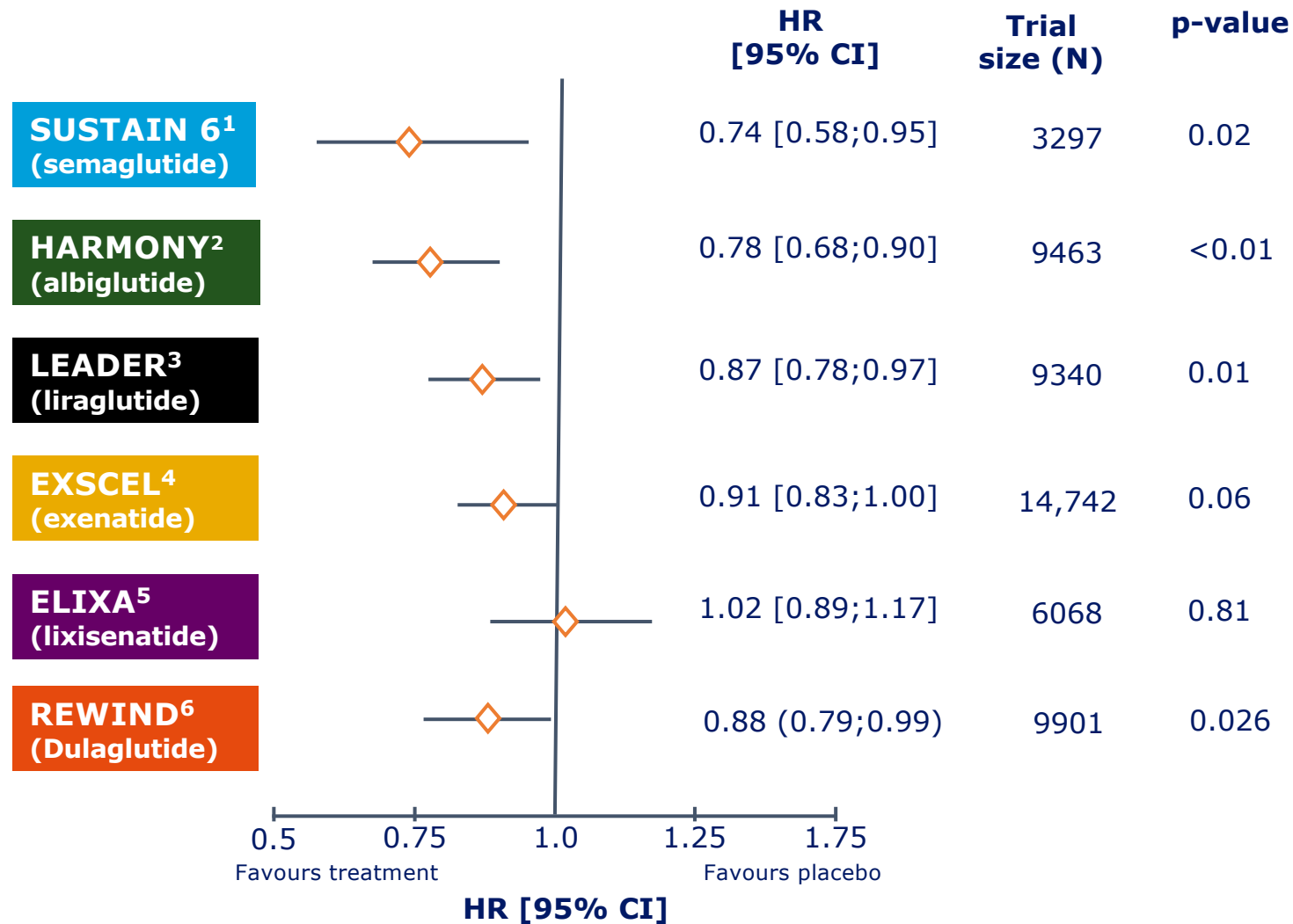
## Méta-analyse



## REWIND



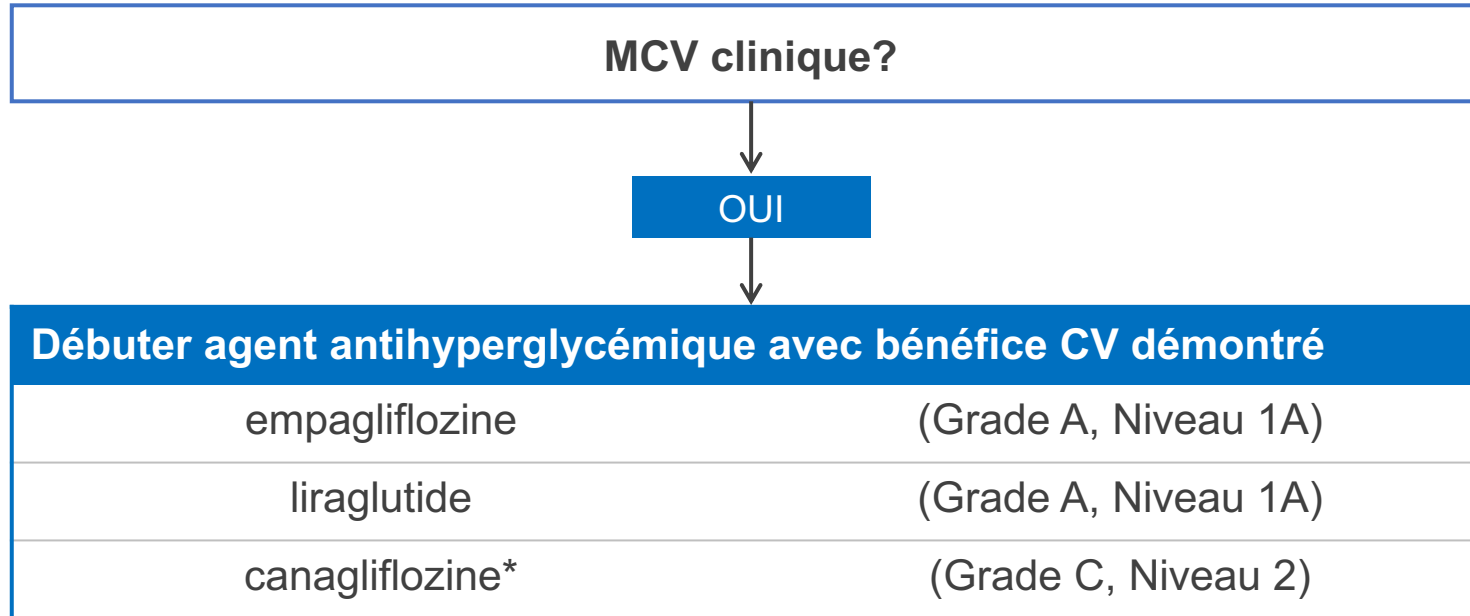
# ÉCIM : événement cardiovasculaire indésirable majeur dans les études des aGLP-1 dans le diabète de type 2



All trials used 3-point MACE endpoints, except ELIXA, which used a 4-point MACE endpoint  
 CI, confidence interval; CV, cardiovascular; GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HR, hazard ratio; MACE, major adverse cardiovascular events  
 Adapted from: Singh AK and Sing R. *Indian J Endocrinol Metab* 2017;21:4-10  
 1. Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844; 2. Hernandez AF et al. *Lancet* 2018;392:1519-1529; 3. Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:311-322; 4. Holman RR et al. *N Engl J Med* 2017;377:1228-1239; 5. Neal B et al. *N Engl J Med* 2017;377:644-657; Gerstein HC et al. *Diabetes Obes Metab* 2017; doi:10.1111/dom.13028

6. Holman RR et al. *N Engl J Med* 2017;377:1228-1239

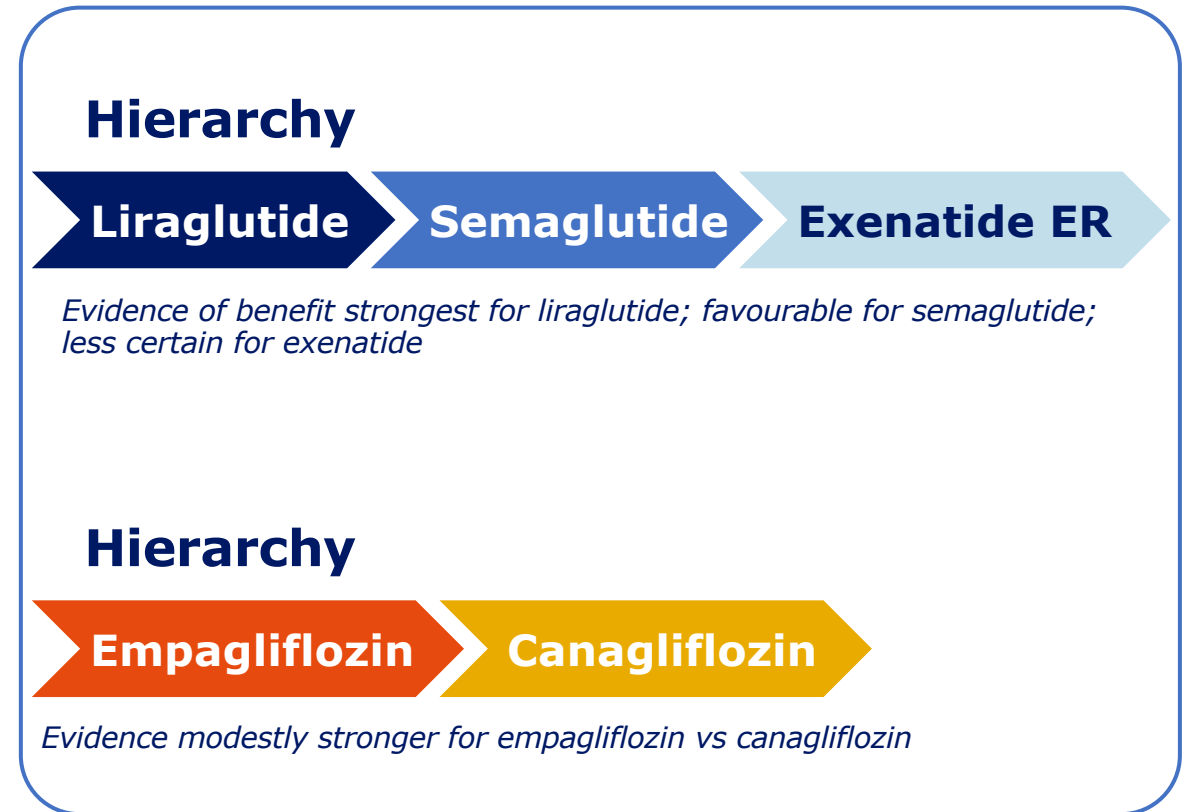
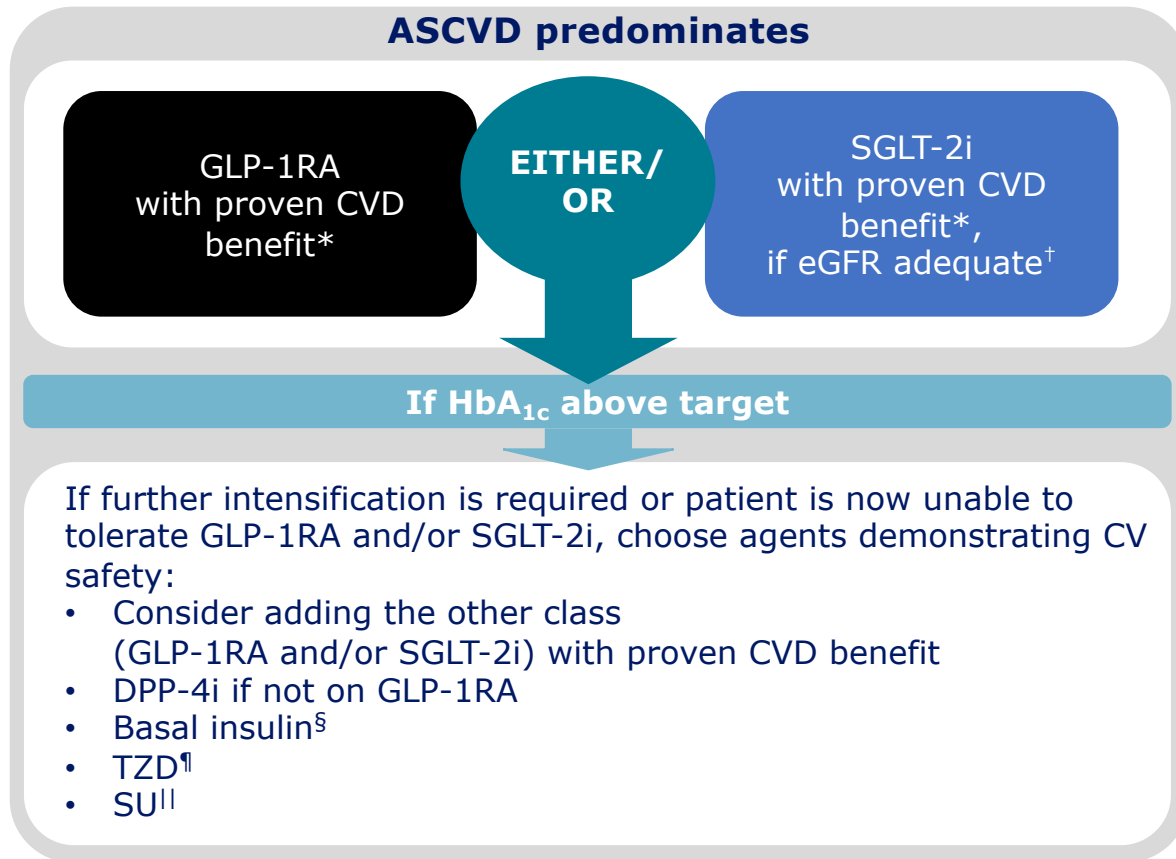
# Recommandations Diabète Canada



\* Éviter chez personnes avec antécédents d'amputation des membres inférieurs  
Lipscombe L et coll. *Can J Diabetes* 2018;42:S88–S103.

# ADA/EASD 2018 consensus - Choosing glucose-lowering medication

In patients with established ASCVD

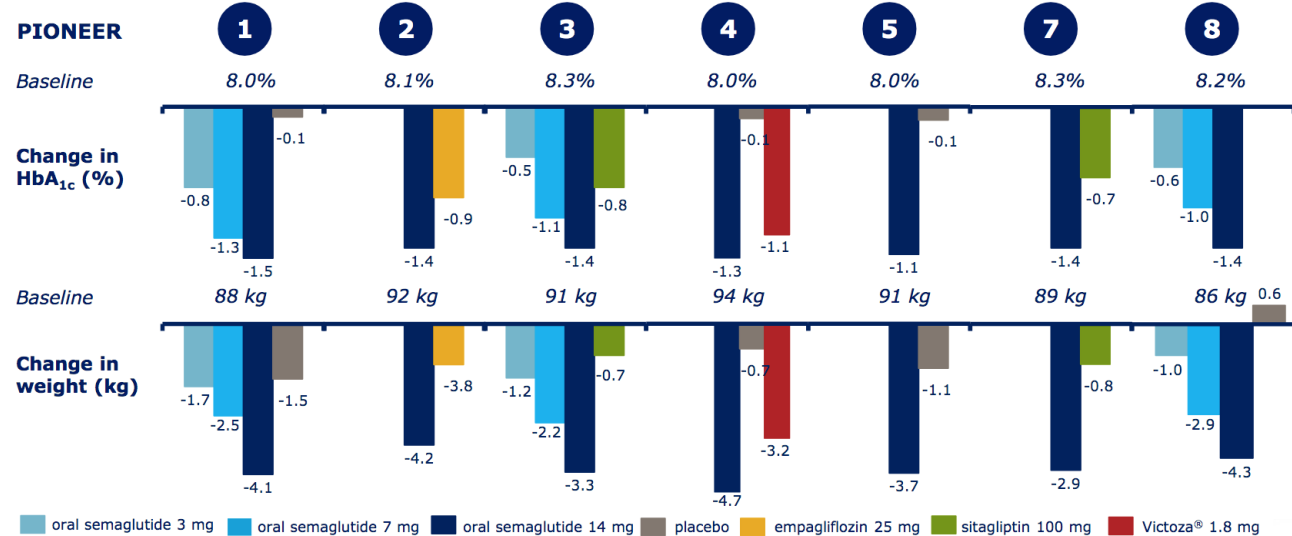


\*Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1RA strongest evidence for liraglutide>semaglutide>exenatide extended release. For SGLT-2i evidence modestly stronger for empagliflozin>canagliflozin; <sup>†</sup>Be aware that SGLT-2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use; <sup>‡</sup>Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOTs; <sup>§</sup>Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety; <sup>¶</sup>Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects; <sup>||</sup>Choose later generation SU with lower risk of hypoglycaemia

Formulation orale

# GLP-1 orale (semaglutide)

## PIONEER programme completed for oral semaglutide and global trials showed consistent efficacy profile



Note: PIONEER 9 and PIONEER 10 were Japanese studies and PIONEER 6 was a CV safety study.  
 \* Statistically significant; PIONEER 1: QD oral sema vs placebo in subjects with T2D treated with diet and exercise only; PIONEER 2: QD oral sema vs empagliflozin 25 mg in subjects with T2D; PIONEER 3: QD oral sema vs sitagliptin 100 mg in subjects with T2D; PIONEER 4: QD oral sema vs Victoza® 1.8 mg and placebo in subjects with T2D; PIONEER 5: QD oral sema vs placebo in subjects with T2D and moderate renal impairment; PIONEER 7: QD oral sema using a flexible dose adjustment based on clinical evaluation vs sitagliptin 100 mg in subjects with T2D; PIONEER 8: Effects of QD oral sema vs placebo in subjects with long duration of T2D treated with insulin  
 ER: Extended-release; QW: once weekly; QD: once daily; oral sema: oral semaglutide; T2D: type 2 diabetes, OAD: oral anti-diabetics; CV: Cardiovascular



# Cas: Paul 52 comptable

DM Type II x 3 ans.

Non-fumeur, HTN, pas de retinopathie/néphropathie

A1c 8.2% LDL 1.8

138/82 108 kg, IMC 38

Mtf 850 bid, gliclazide MR 60, rosuvastatin 10,

Temilsartan 80/12.5

# Cas: Paul 52 comptable

DM Type II x 3 ans.

Non-fumeur, HTN, pas de retinopathie/néphropathie

A1c 8.2% LDL 1.8

138/82 108 kg, IMC 38

Mtf 850 bid, gliclazide MR 60, rosuvastatin 10,

Temilsartan 80/12.5

Quels sont les choix pour arriver à ses cibles de diabète?

# Cibles d'A1C

$\leq 6.5$	Adultes avec diabète de type 2 afin de réduire le risque d'IRC et de rétinopathie <b>si à faible risque d'hypoglycémie*</b>
$\leq 7.0$	<b>LA PLUPART DES ADULTES AVEC DIABÈTE DE TYPE 1 OU TYPE 2</b>
<p>7.1</p> <p>↓</p> <p>8.5</p>	<p><b>7.1-8.0%: Dépendance fonctionnelle*</b></p> <p><b>7.1-8.5%:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoglycémie sévère récurrente et/ou non perception de l'hypoglycémie</li> <li>• Espérance de vie limitée</li> <li>• Personne âgée frêle et/ou avec démence**</li> </ul>
Éviter A1C plus élevée pour minimiser le risque d'hyperglycémie symptomatique et les complications aiguës et chroniques	
Fin de vie	Mesure de l'A1C non recommandée. Éviter hyperglycémie symptomatique et toute hypoglycémie

\*Selon la classe de médication antihyperglycémique utilisée et les caractéristiques de la personne

\*\*Voir le chapitre sur le Diabète et les personnes âgées

# Que recommandez-vous pour Paul?

D'après le cas de Paul, que recommandez-vous?

- a) Augmenter la dose de metformine
- b) Augmenter la dose de SU
- c) Ajouter un inhibiteur de la DPP-4
- d) Ajouter un agoniste des récepteurs du GLP-1
- e) Ajouter de l'insuline
- f) Ajouter de l'acarbose
- g) Ajouter un inhibiteur du SGLT2
- h) Ajouter une thiazolidinédione
- i) Rien à ce stade
- j) Adresser à un spécialiste

# Recommandations Diabète Canada

MCV clinique?

NON

**Ajouter un agent antihyperglycémique additionnel afin de mieux répondre aux besoins de l'individu selon les critères suivants**

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES	CHOIX DE L'AGENT
Éviter l'hypoglycémie et/ou gain de poids avec efficacité glycémique adéquate	Inhibiteur du DPP-4, agoniste des récepteurs du GLP-1 ou inhibiteur du SGLT-2
Autres considérations: DFG réduit et/ou albuminurie MCV clinique ou facteurs de risque CV Degré d'hyperglycémie Autres comorbidités (insuffisance cardiaque, maladie hépatique) Planification de grossesse Coût/couverture <b>Préférence du patient</b>	Voir Annexe Insuffisance Rénale

# Que recommandez-vous pour Paul?

D'après le cas de Paul, que recommandez-vous?

- a) Augmenter la dose de metformine
- b) Augmenter la dose de SU
- c) Ajouter un inhibiteur de la DPP-4
- d) Ajouter un agoniste des récepteurs du GLP-1
- e) Ajouter de l'insuline
- f) Ajouter de l'acarbose
- g) Ajouter un inhibiteur du SGLT2
- h) Ajouter une thiazolidinédione
- i) Rien à ce stade
- j) Adresser à un spécialiste

# Cas: Jean 62 plombier

DM Type II x 8 ans.

Récemment non-fumeur, HTN, pontage x3 2018, micro-albuminurie (ACR 4.8)

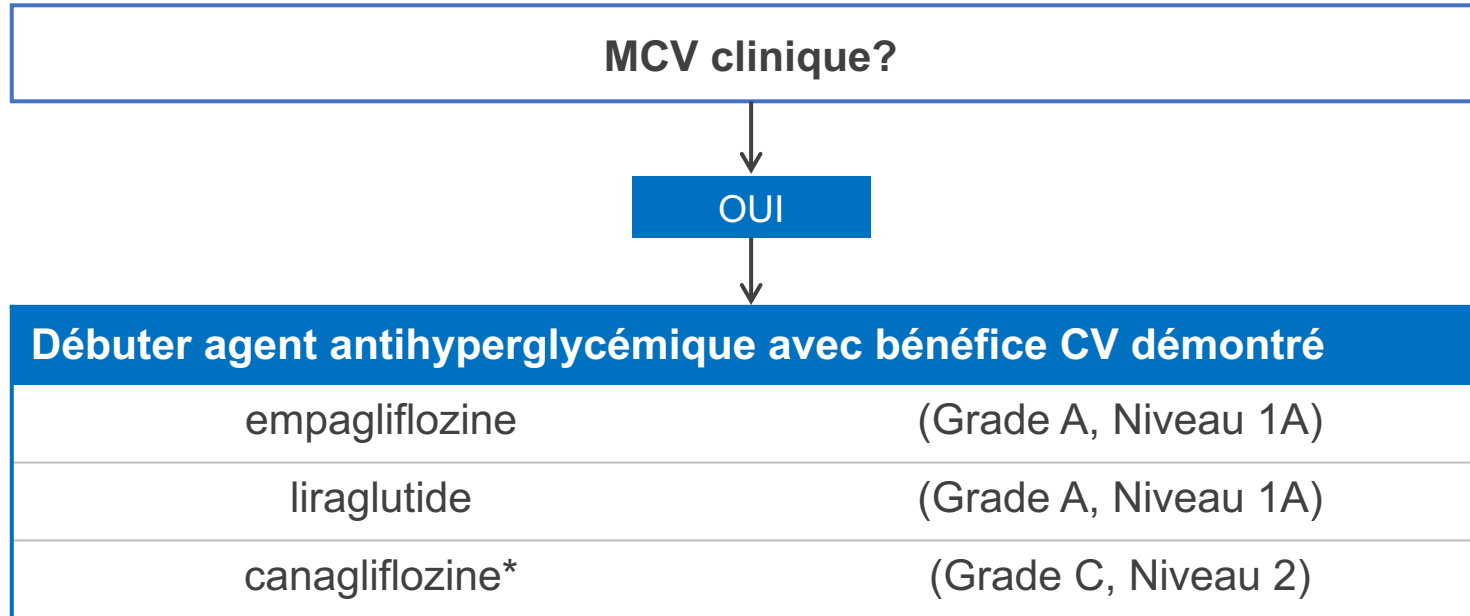
A1c 8.2% LDL 1.5

135/78 101 kg, IMC 32

Sitagliptine/mtf 50/1000 bid, gliclazide MR 60, rosuvastatin 20, temilsartan 80/12.5, metoprolol 25 bid, ASA, amlodipine 10

Quels sont les choix pour arriver à ses cibles de diabete?

# Recommandations Diabète Canada



\* Éviter chez personnes avec antécédents d'amputation des membres inférieurs  
Lipscombe L et coll. *Can J Diabetes* 2018;42:S88–S103.

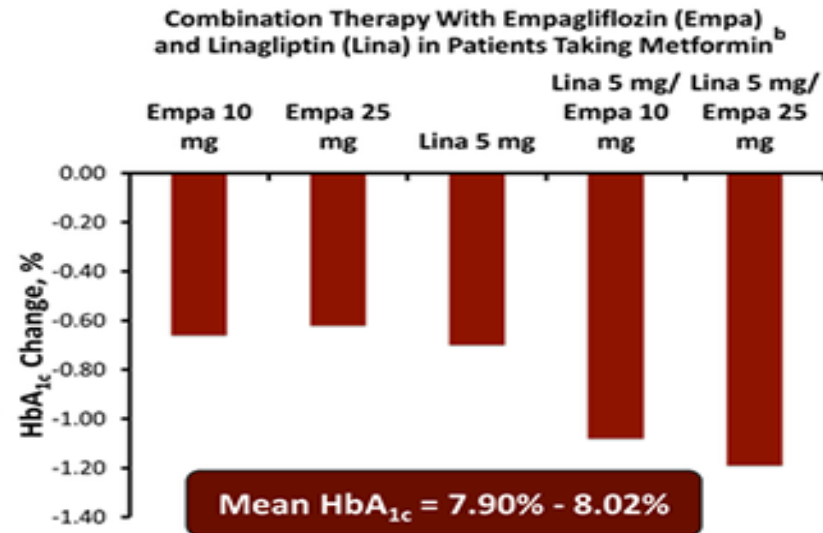


# Cas: Jean

- Jean a commencé empagliflozin 25 et il a réduit son gliclazide après quelques hypoglycémies.
- 3 mois plus tard:
- A1c 7.7% 132/80 98 kg ACR 4.0
- Sitagliptine/mtf 50/1000 bid, gliclazide MR 30, empagliflozin 25
- Changements?

## Empagliflozin + Linagliptin + Metformin Additional Reduction in HbA<sub>1c</sub>

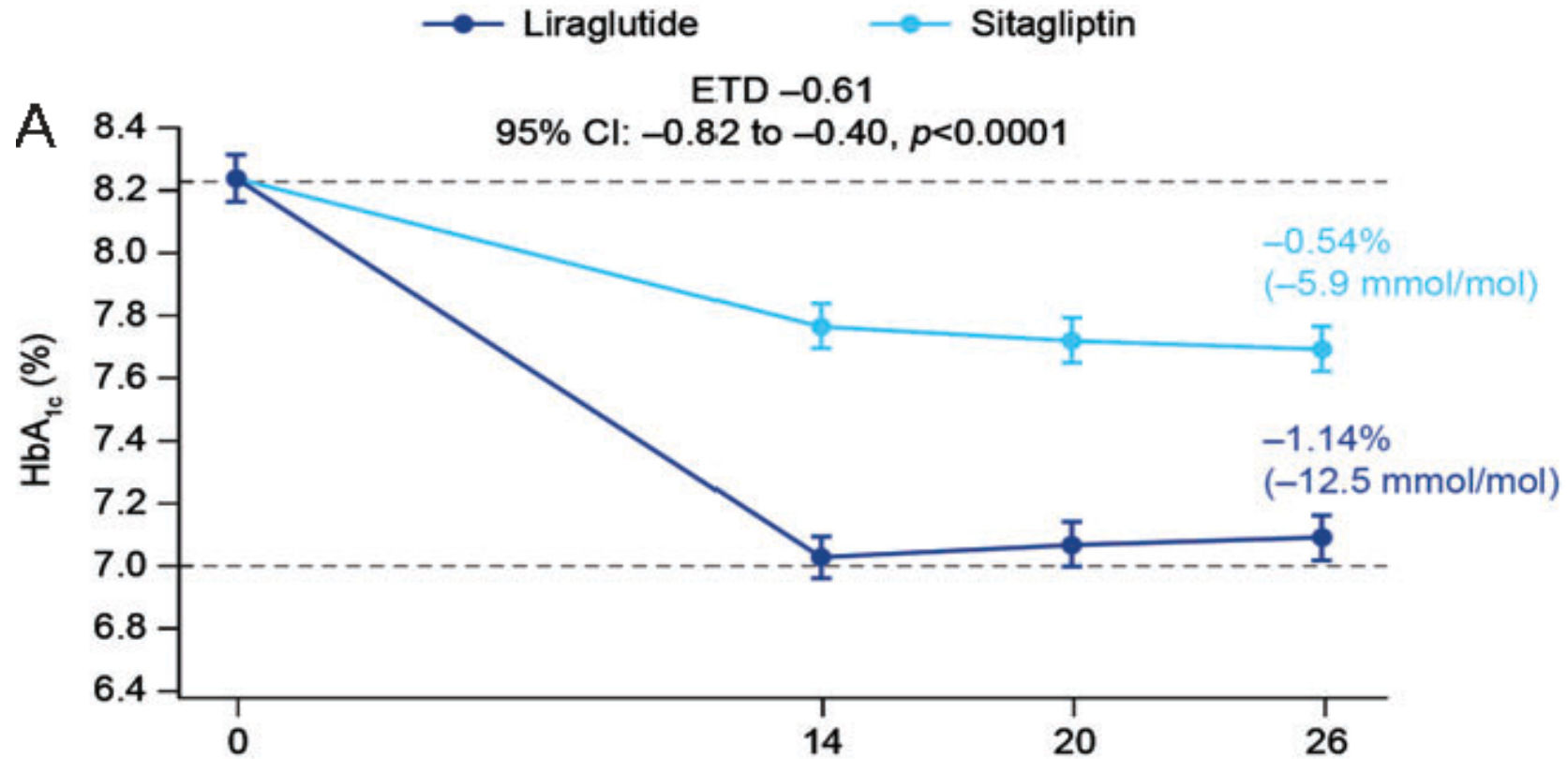
- Additional HbA<sub>1c</sub> reduction of -0.4% with combination lina 5 mg/empa 25 mg vs lina 5 mg
- Empagliflozin has demonstrated cardiovascular risk reduction in people with T2D<sup>a</sup>



a. Zinman B, et al. *N Engl J Med*. 2015 Sep 17. [Epub ahead of print]

b. DeFronzo RA, et al. *Diabetes Care*. 2015;38:384-393.

# Etude Lira-Switch

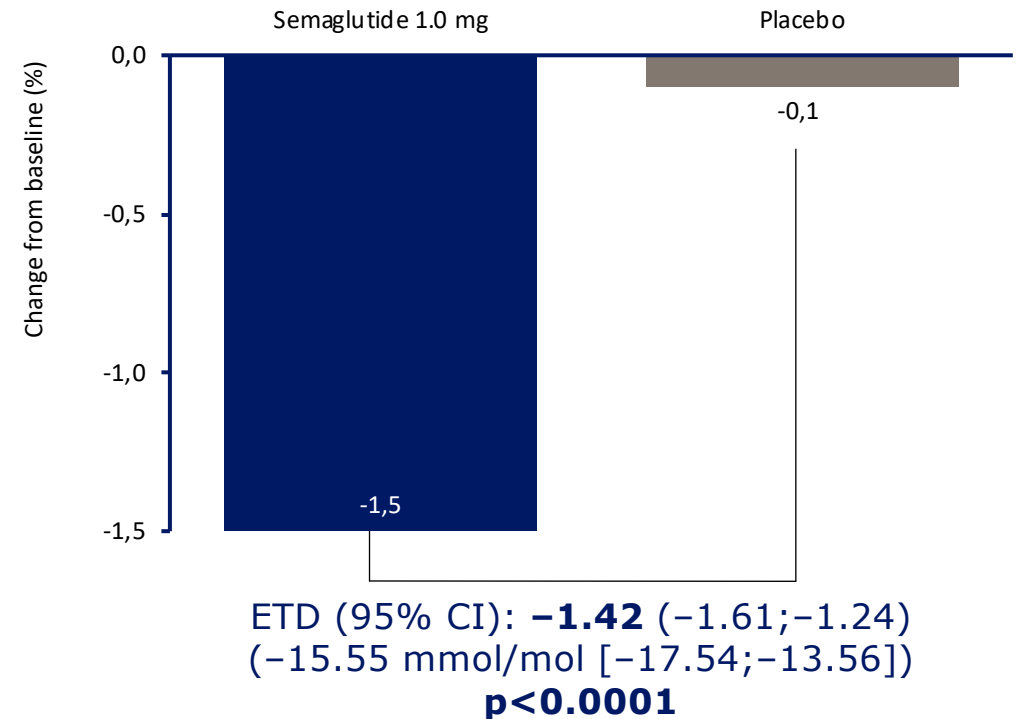
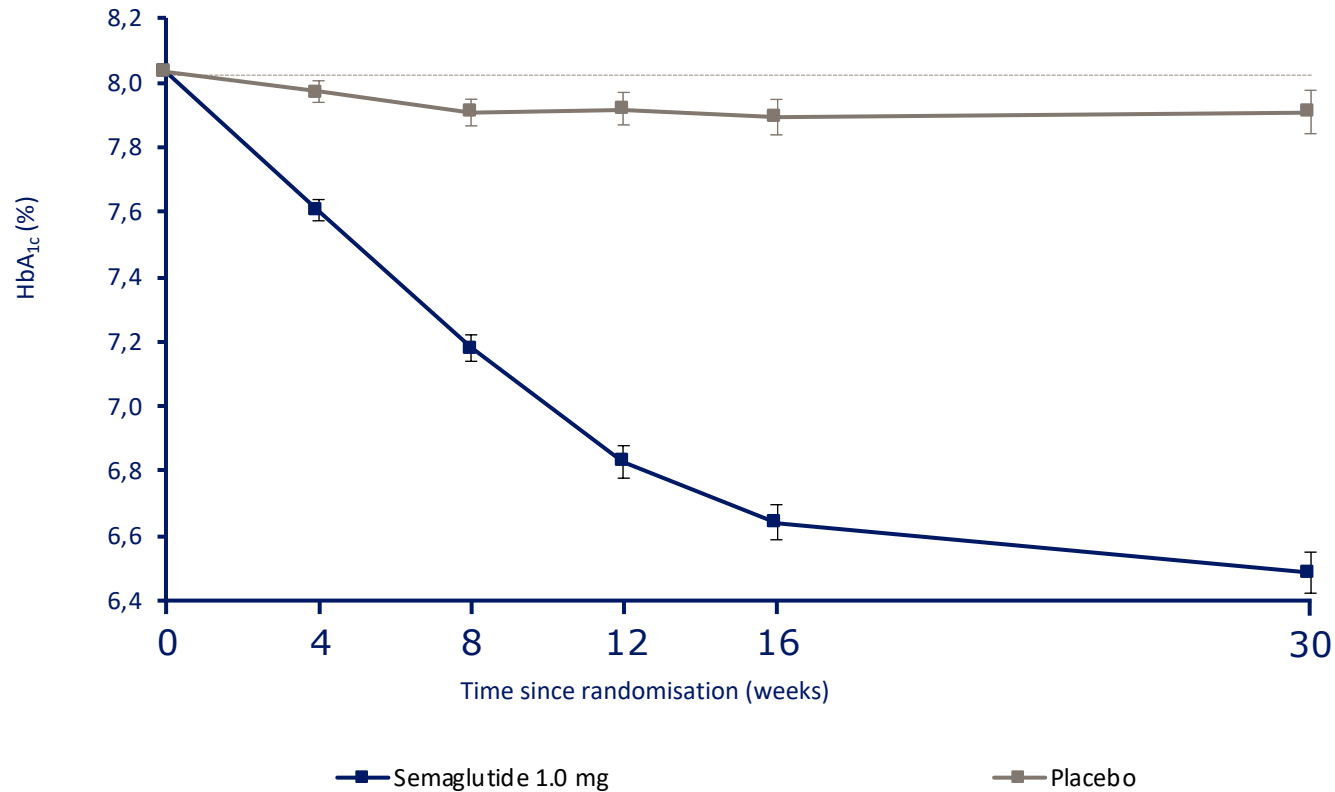


# Sustain 9-Stable treatment with SGLT-2 inhibitor ± MET or SU

## HbA<sub>1c</sub> – primary endpoint

ESTIMATED MEAN BY WEEK AND CHANGE FROM BASELINE AT WEEK 30

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



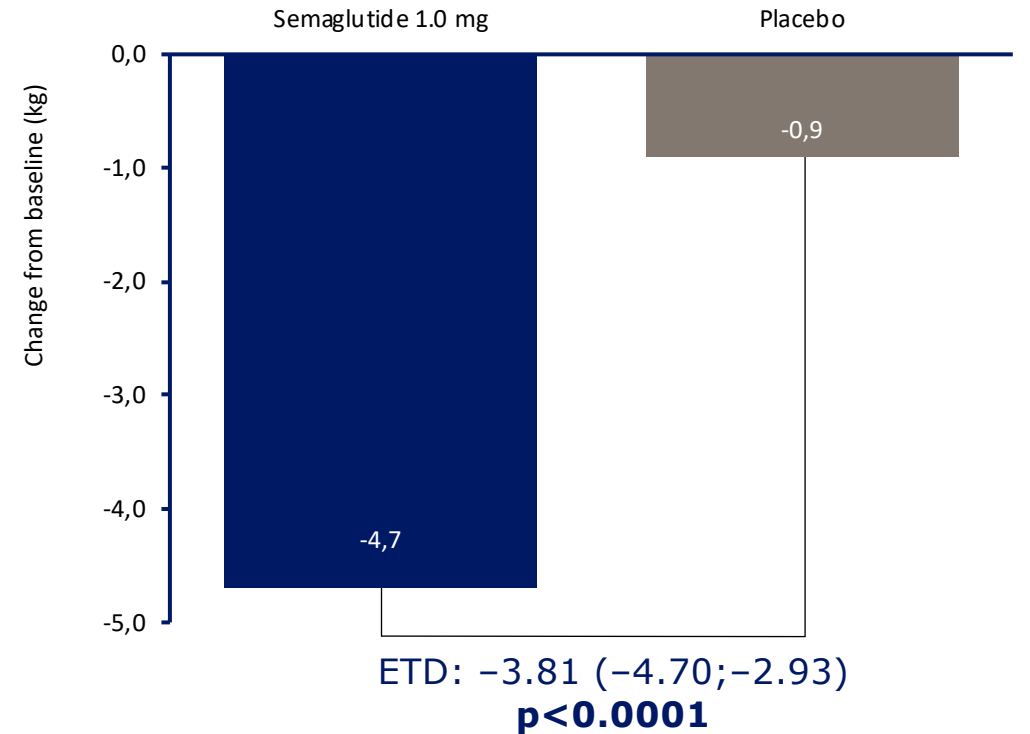
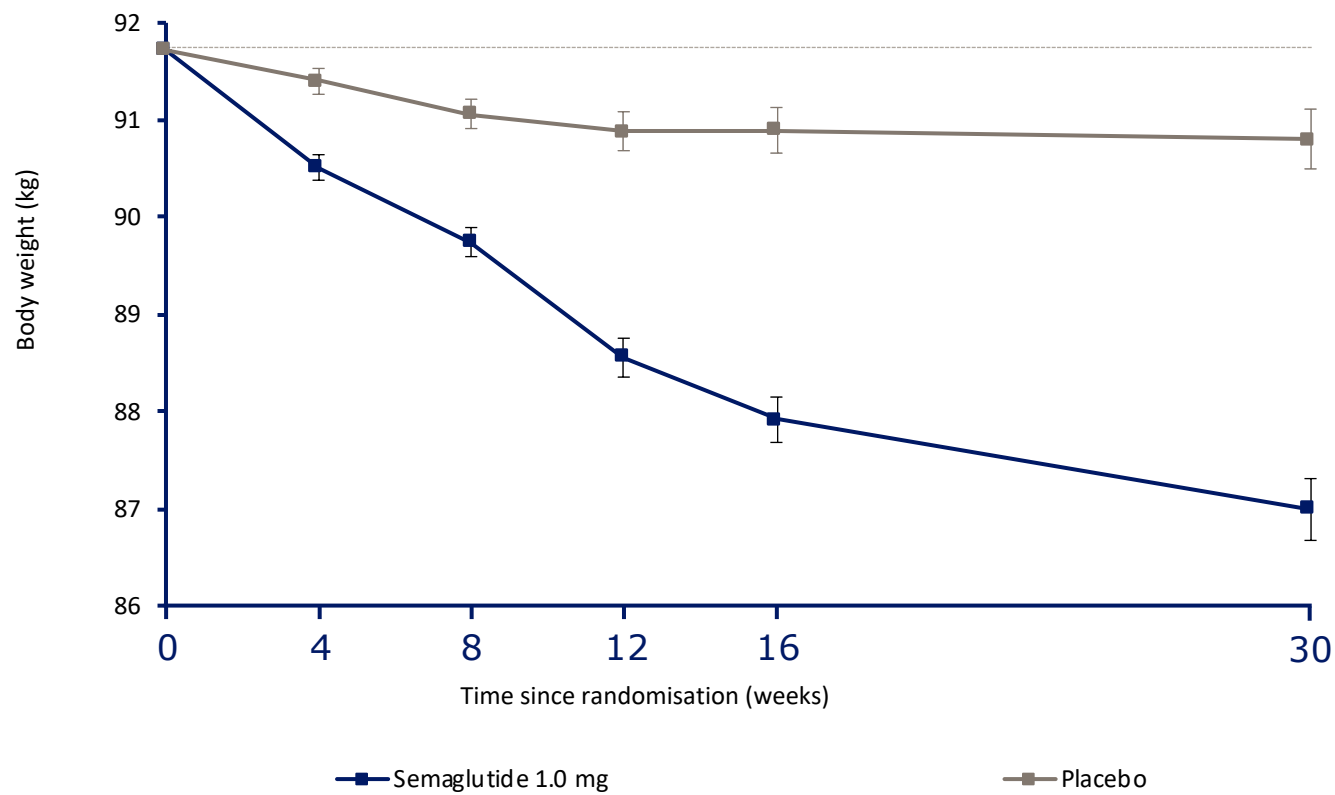
Adapted from Figure 2.

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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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.

# Cas: Jean

- Jean a ajouté semaglutide 0.25mg >>> 1.0 mg
- 4 mois plus tard:
  
- A1c 6.6 % 130/80 94kg
- Metformin 850 bid, empagliflozin 25, semaglutide 1mg

# Cas: Marie 71

DM Type II x 12 ans. Insuline x 4 ans

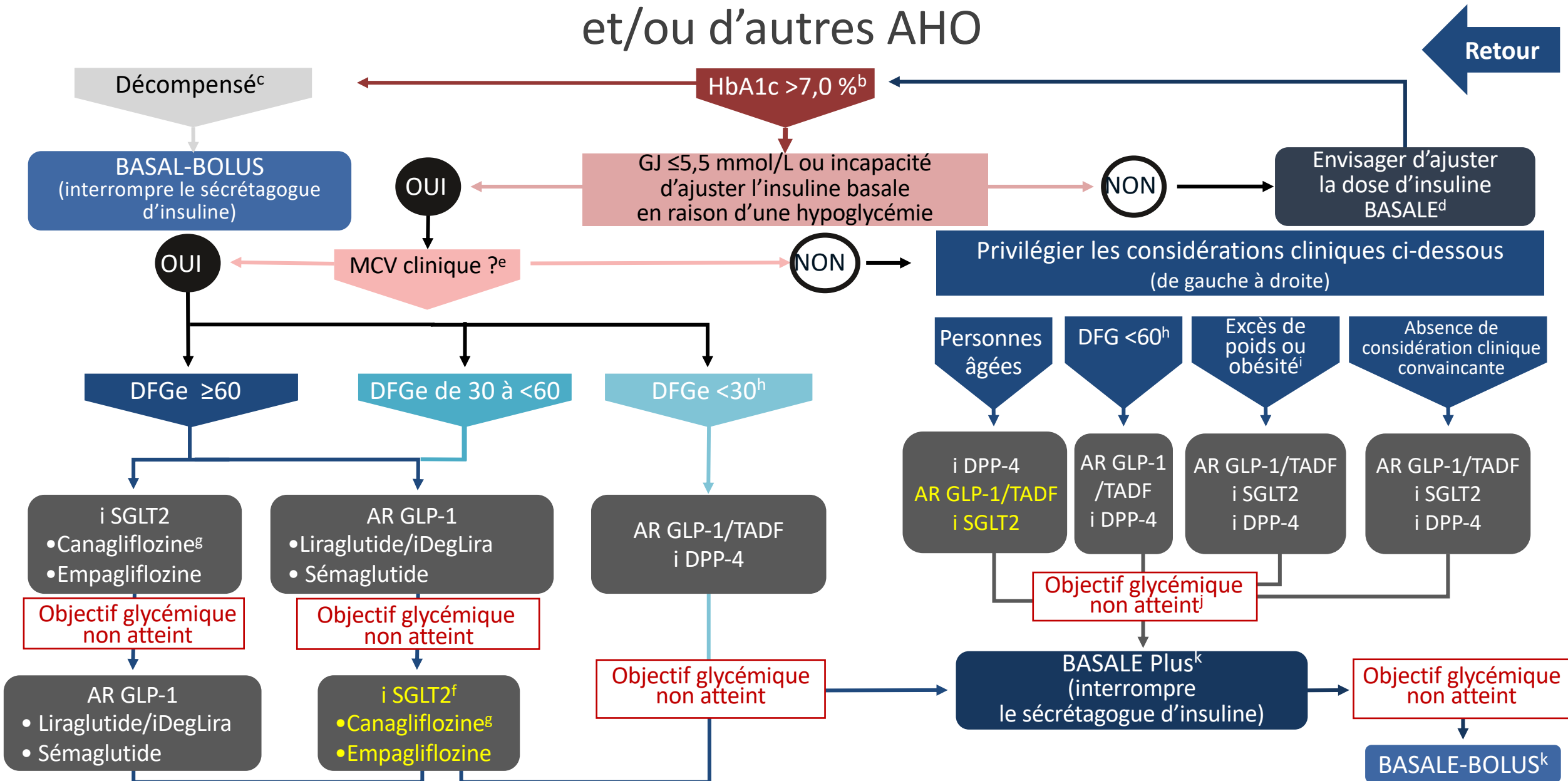
Non-fumeuse, HTN, osteoporose, micro-albuminurie légère(ACR 3.9)

A1c 8.7% LDL 1.9                      Glycémie à jeun 6-8 post-prandiale 9-12 + hypo  
128/78 84 kg, IMC 33

Sitagliptine/mtf 50/1000 bid, gliclazide MR 60, NPH 28 u HS, rosuvastatin 10  
Q2d, perindopril/indapamide 8/2.5 , Ca, Dtabs, denosumab.

Quels sont les choix pour arriver à ses cibles de diabete?

# Adulte atteint de DT2 traité par une insuline basale\* ± metformine et/ou d'autres AHO



TADF = traitement d'association à doses fixes



# Cas: Marie

Elle a changé pour Glargine et elle a remplacé le gliclazide pour canagliflozin 300.

4 mois plus tard:

A1c 7.3%      Glycémie à jeun 5-7 post-prandiale 8-11 hypo rare  
130/74 82 kg,

Sitagliptine/mtf 50/1000 bid, canagliflozin 300, Glargine 34 AM, perindopril 8,  
indapamide 1.25

Merci