

# Mise à jour sur les incrétines diabète de type 2 et premières données vasculaires

22 novembre 2012

SSVQ

**Rémi Rabasa-Lhoret** M.D, Ph.D.

Chaire J-A De Sève, IRCM

Professeur agrégé département de nutrition Université de Montréal

Directeur Plateforme de Recherche en Obésité Métabolisme et Diabète, IRCM

Endocrinologue, IRCM & CHUM Hôtel-Dieu

# Divulgence des conflits d'intérêts possibles

---

Dr Rémi Rabasa-Lhoret 2011-2012

1. Support salarial : FRSQ (chercheur-boursier)
2. Fonds de recherche : Association Canadienne du diabète, Astra-Zeneca/BMS, CQDM, Diabète Québec, Danone, E Lilly, Fondation Fibrose Kystique, Immunotec, IRSC, Medtronic, Merck, Novo-Nordisk, Sanofi-Aventis.
3. Consultant : Astra-Zeneca/BMS, Boehringer-I, E Lilly, Merck, Novartis, Novo-Nordisk, Sanofi-Aventis, Valeant.
4. Honoraire pour conférences : Astra-Zeneca/BMS, Ely Lilly, Merck, Novo-Nordisk, Sanofi-Aventis.

## Objectifs :

---

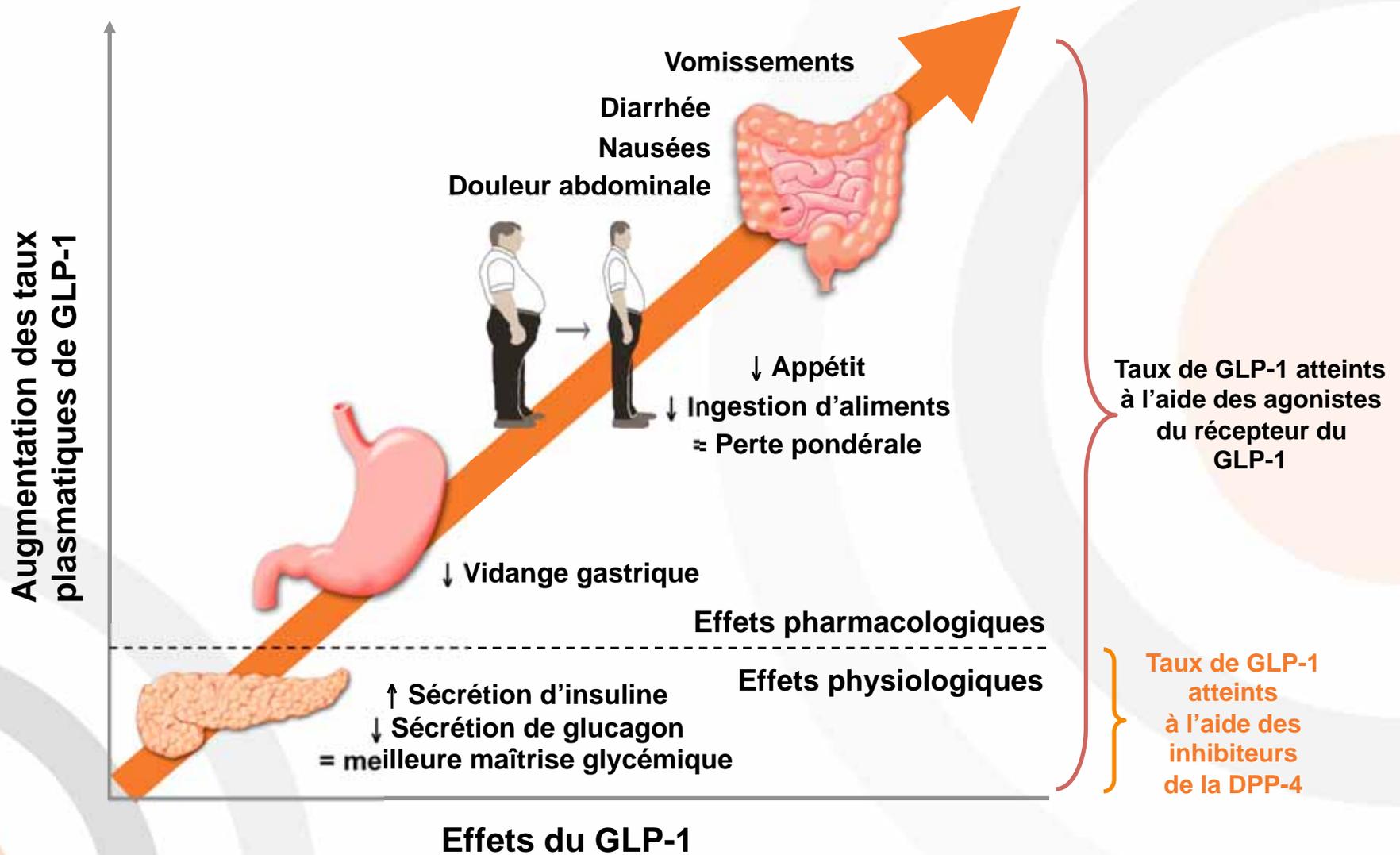
1. Revoir la **physiopathologie** du système des incrétines
2. Résumer les **études cliniques** pour les médicaments disponibles agissant sur incrétines
3. Présenter les données disponibles sur la **sécurité cardiovasculaire**
4. Discuter les **indications**

## Objectifs :

---

1. Revoir la **physiopathologie** du système des incrétines
2. Résumer les études cliniques pour les médicaments disponibles agissant sur incrétines
3. Présenter les données disponibles sur la sécurité cardiovasculaire
4. Discuter les indications

# Effets du GLP-1 : Lien dose-réponse



## Objectifs :

---

1. Revoir la physiopathologie du système des incrétines
2. Résumer les **études cliniques** pour les médicaments disponibles agissant sur incrétines
3. Présenter les données disponibles sur la sécurité cardiovasculaire
4. Discuter les indications

# MÉDICAMENTS AGISSANT SUR LES INCRÉTINES QUI SONT COMMERCIALISÉS



**Victoza®**

**Analogue  
du GLP-1 :  
liraglutide**

(GLP-1 humain  
modifié)



**Incrétino-  
mimétique :  
exénatide**

(dérivé de la salive  
d'un lézard appelé  
monstre de Gila)

**Beytta®**

**Inhibiteurs  
de la DPP-4 :**

linagliptine  
saxagliptine  
sitagliptine

**Tragenta®**

**Onglyza®**

**Januvia®**

**Janumet®**

EN 148

EN 149

EN 150

# Caractéristiques pharmacologiques des inhibiteurs de la DDP-4

		Alogliptine 25 mg/jour	Linagliptine 5 mg/jour	Saxagliptine 5 & 2.5mg/j	Sitagliptine 100 mg/jour	Vildagliptine 50 mg 2 f.p.j.
Métabolisme	Organe pertinent pour le métabolisme <sup>1</sup>	Aucun	Aucun	Foie	Aucun	Foie
	Métabolites actifs	Non	Non	Oui	Non	Non
Excrétion	Principale voie d'excrétion	Reins	Bile et intestins	Reins	Reins	Reins
	Part de l'excrétion rénale <sup>2</sup>	60 à 71%	5%	75%	87%	85%
Posologie et suivi	Ajustement posologique et/ou limites en cas d'IR <sup>3</sup>	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
	Surveillance en lien avec le médicament	Fonction rénale	Non	Fonction rénale	Fonction rénale	Fonctions rénale et hépatique

1 Si métabolisé à un degré pertinent

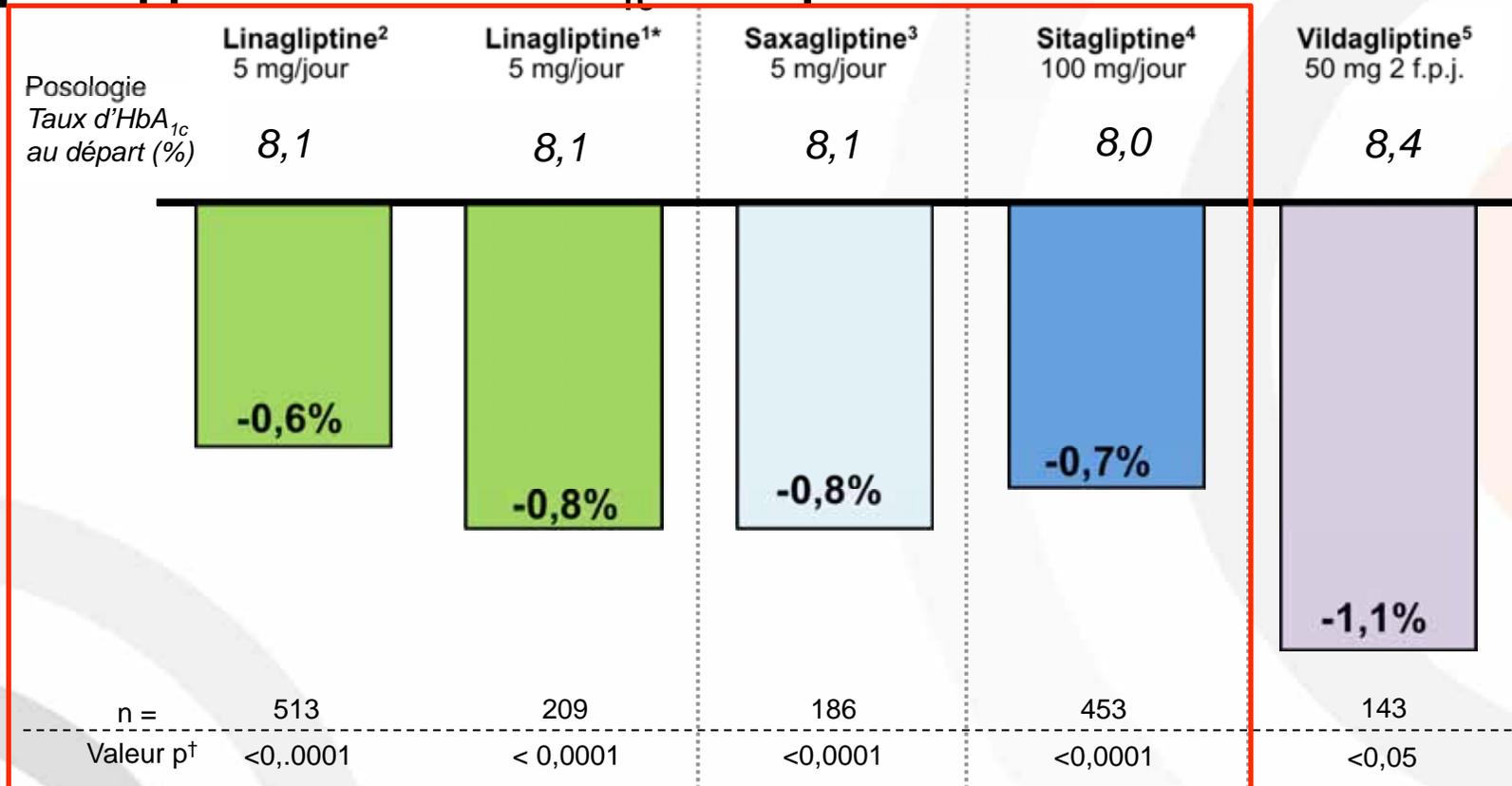
2 Y compris les métabolites et la substance intacte; excrétion après administration d'une dose unique de médicament marqué au C14

3 Tel que recommandé dans les pays où les divers inhibiteurs de la DPP-4 ont été lancés sur le marché

IR = Insuffisance rénale

# Effacité des inhibiteurs de la DPP-4 dans les essais portant sur un traitement d'appoint à la metformine

Variation moyenne ajustée et corrigée en fonction du placebo par rapport au taux d'HbA<sub>1c</sub> au départ



\* Durée du traitement : 12 semaines; autrement, 24 semaines

Sources :

1. Données internes sur la linagliptine

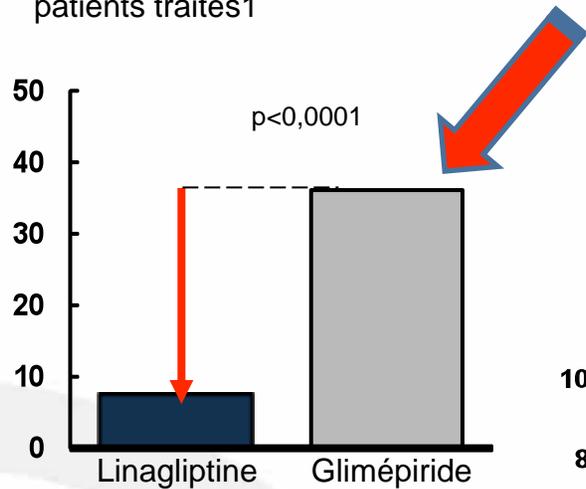
2 – 4 Version américaine des renseignements thérapeutiques sur la linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine

5. Sommaire des caractéristiques des produits (UE) pour la vildagliptine

# La linagliptine permet d'atteindre les cibles (HbA1c < 7 %) avec significativement moins d'hypoglycémie et une perte pondérale relative par rapport au glimépiride

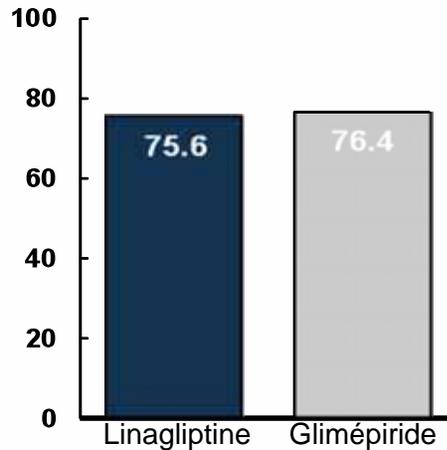
## Incidence d'hypoglycémie

Pourcentage des patients – Ensemble des patients traités<sup>1</sup>

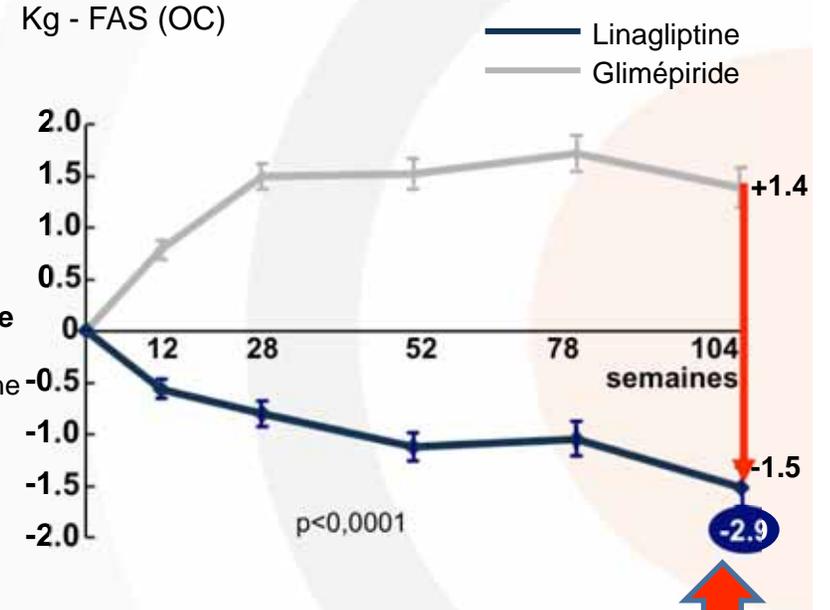


## Taux de patients ayant atteint une valeur cible d'HbA1c < 7 %

Pourcentage des patients à la semaine 104; cohorte des patients ayant participé à l'étude jusqu'à la fin<sup>3</sup>



## Variations moyennes ajustées<sup>2</sup> du poids corporel par rapport au départ ± E-T



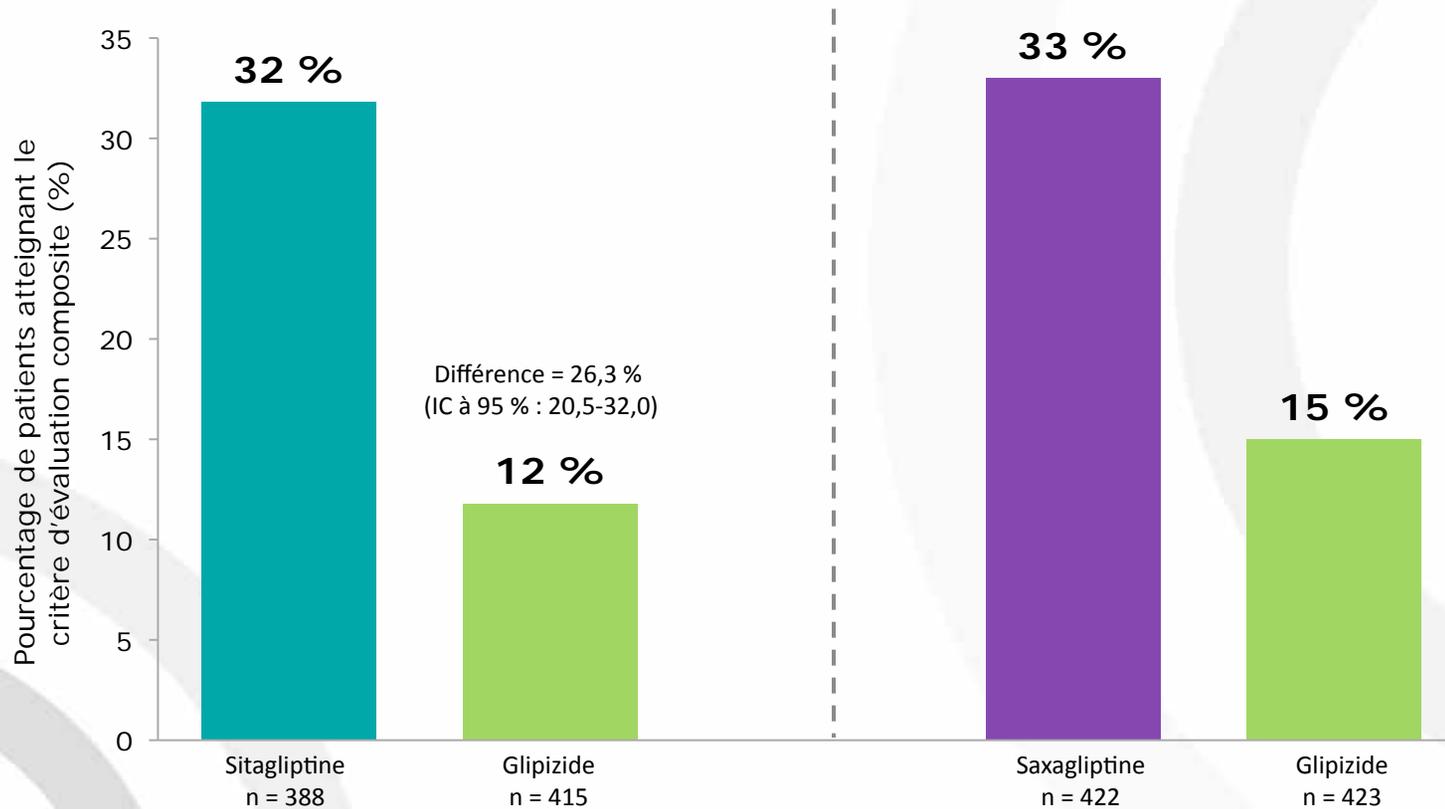
<sup>1</sup> Ensemble des patients traités : Linagliptine, n = 776, glimépiride, n = 775

<sup>2</sup> Le modèle inclut la valeur de départ d'HbA1c, le poids au départ, le nombre antérieur d'agents antidiabétiques par voie orale, le traitement, la semaine répétée intrapatient et une interaction semaine-traitement

<sup>3</sup> Cohorte des patients ayant participé à l'étude jusqu'à la fin : linagliptine, n = 233, glimépiride, n = 271

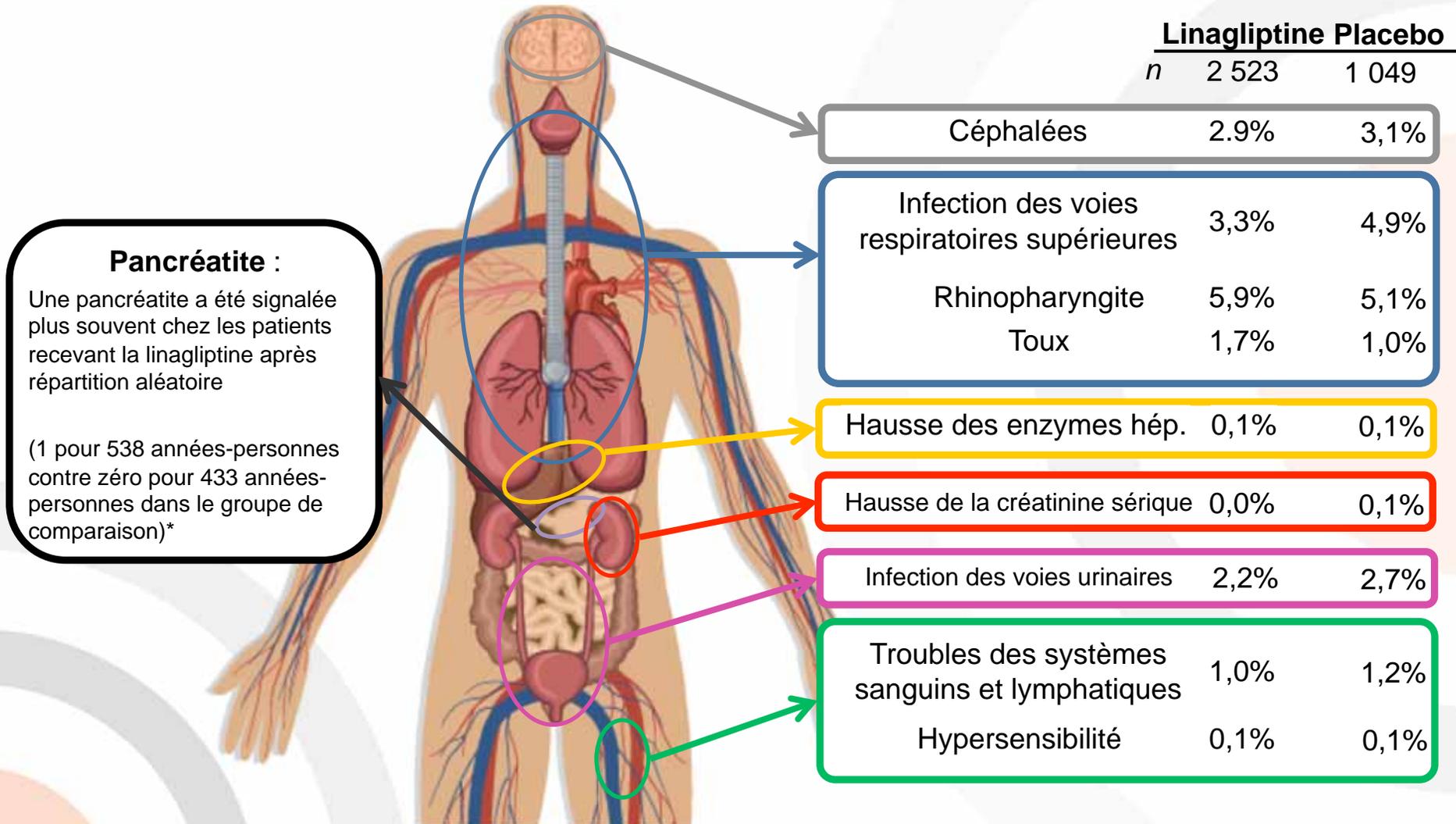


Les médicaments agissant sur les incrétines ont aidé des patients à atteindre un critère d'évaluation composite



# Linagliptine : Innocuité et tolérabilité

Taux de manifestations indésirables (MI) touchant un organe précis dans le cas de MI auparavant associées à la classe des inhibiteurs de la DPP-4<sup>1</sup>

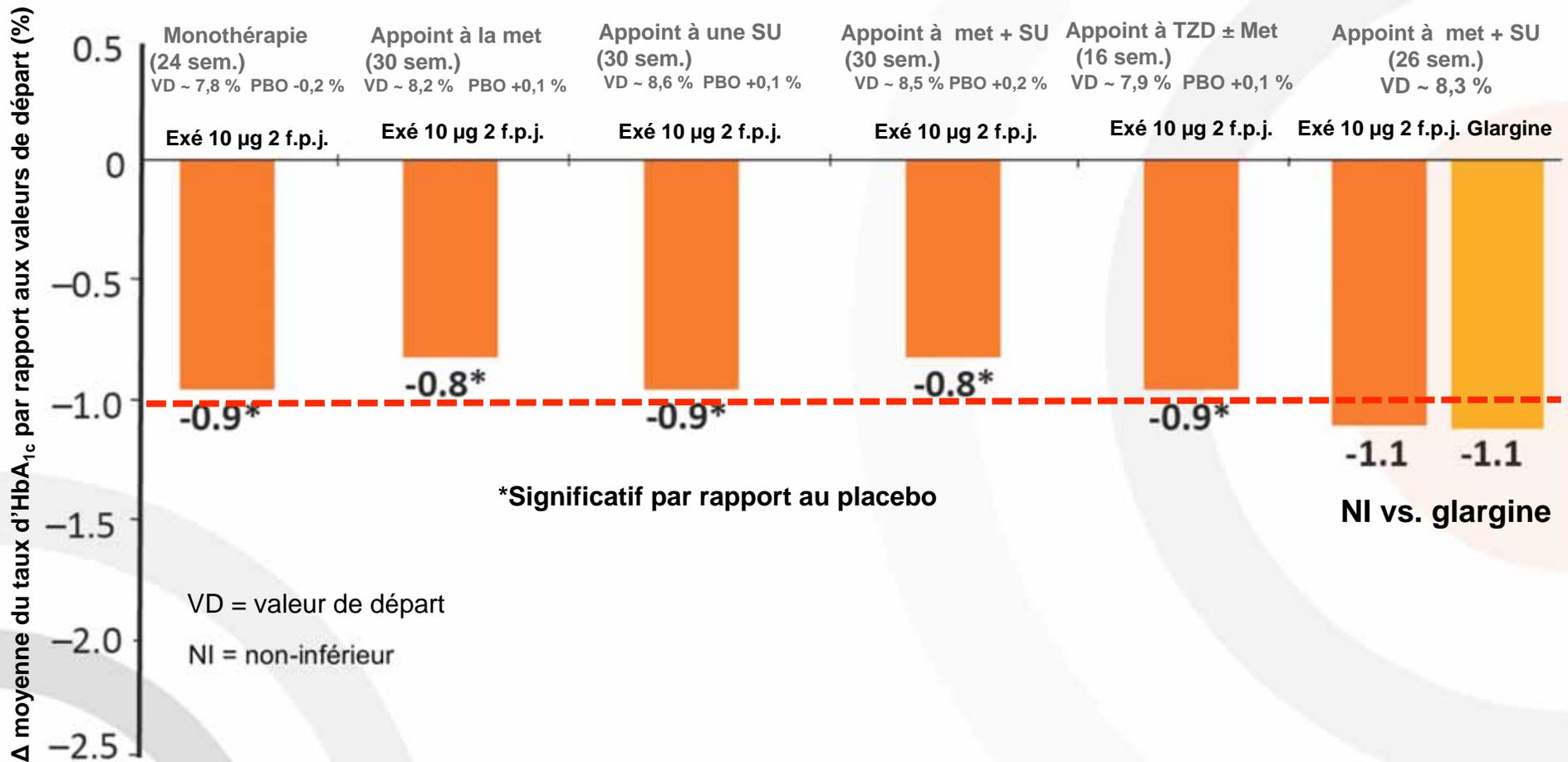


1. Manifestations indésirables touchant un organe précis tirées de la monographie de l'inhibiteur de la DPP-4 actuellement sur le marché aux É.-U.; \* Version américaine des renseignements thérapeutiques sur la linagliptine Scherthaner G. et al. ADA 2011 Résumé 2327-PO. Données cumulées de 8 études.

# Résumé : Inhibiteur de la DPP-IV

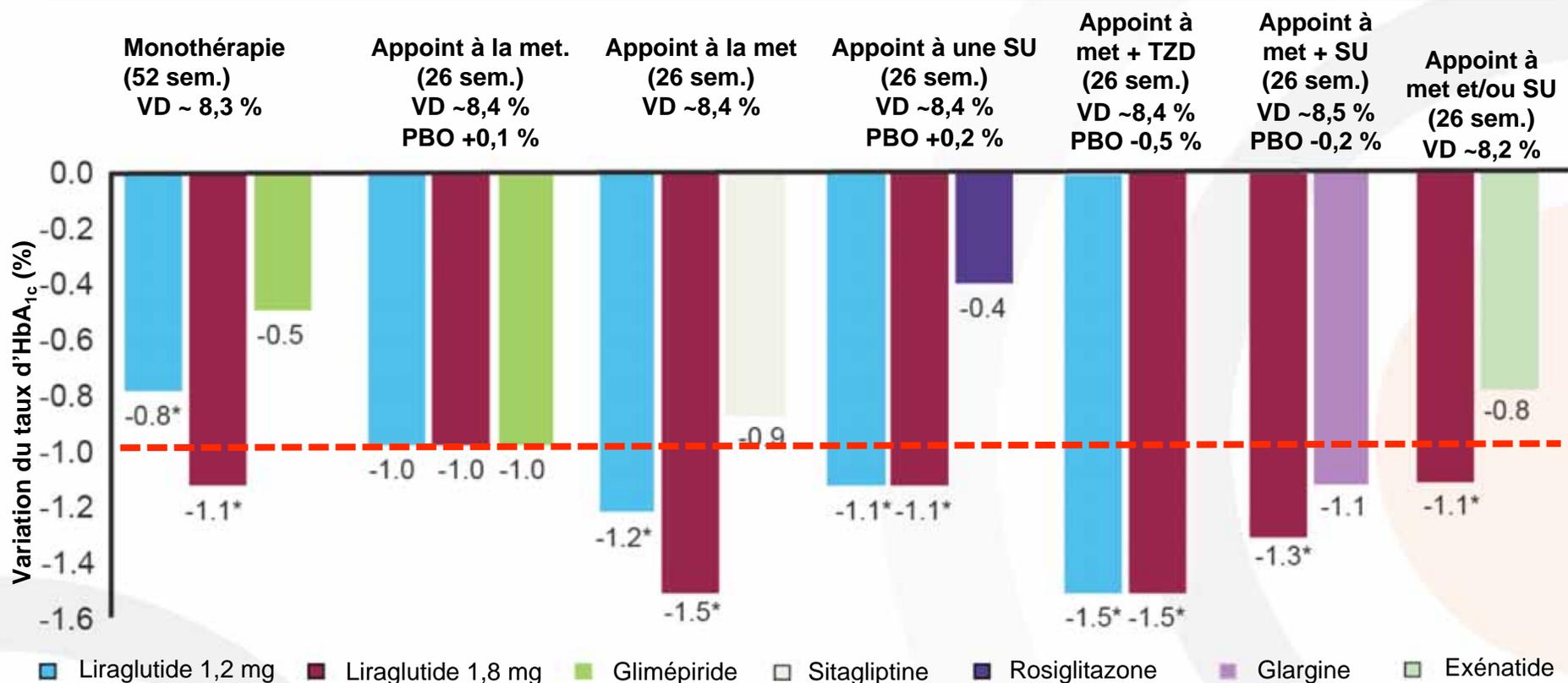
1. Efficacité : ↓ A1c 0.4 – 1.0% (~ 0.7%)
2. Innocuité
  - Pas d'hypoglycémie
  - Pas de prise de poids
  - Bonne tolérance
  - Ne pas prescrire en cas d'Atcd de pancréatite
3. Prescription :
  - Facile, codes RAMQ
  - Différence entre les molécules
    - Indications santé Canada ... Motif = ??
    - Mode d'élimination
    - Disponibilité doses réduites
    - Disponibilité combo-Metformin

# Exénatide : Baisse de l'HbA1c dans des essais de grande envergure



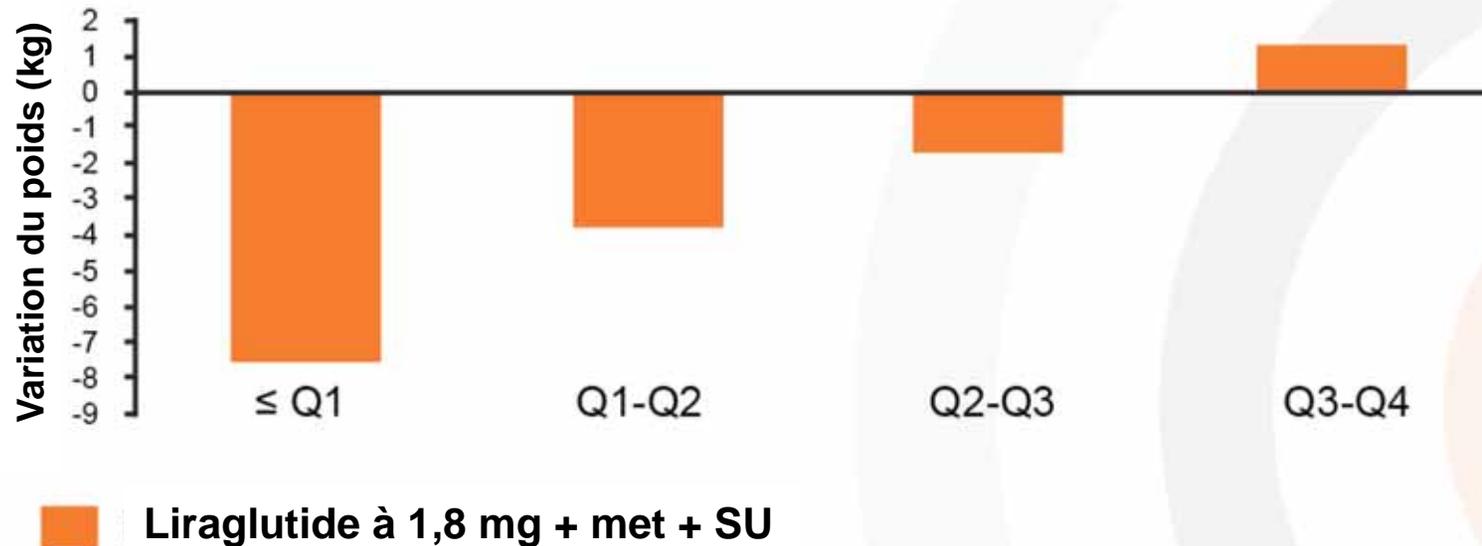
Buse JB, et al. *Diabetes Care*. 2004;27:2628-2635; DeFronzo RA, et al. *Diabetes Care*. 2005;28:1092-1100; Kendall DM, et al. *Diabetes Care*. 2005;28:1083-1091; Zinman B, et al. *Ann Intern Med* 2007;146:477-485; Moretto TJ, et al. *Clin Ther*. 2008; 30:1448-1460; Heine R, et al. *Ann Intern Med* 2005;143:559-569.

# Liraglutide : Baisse de l'HbA1c dans des essais de grande envergure



\*Significatif vs agent de comparaison

# La perte de poids liée aux analogues du GLP-1 est variable

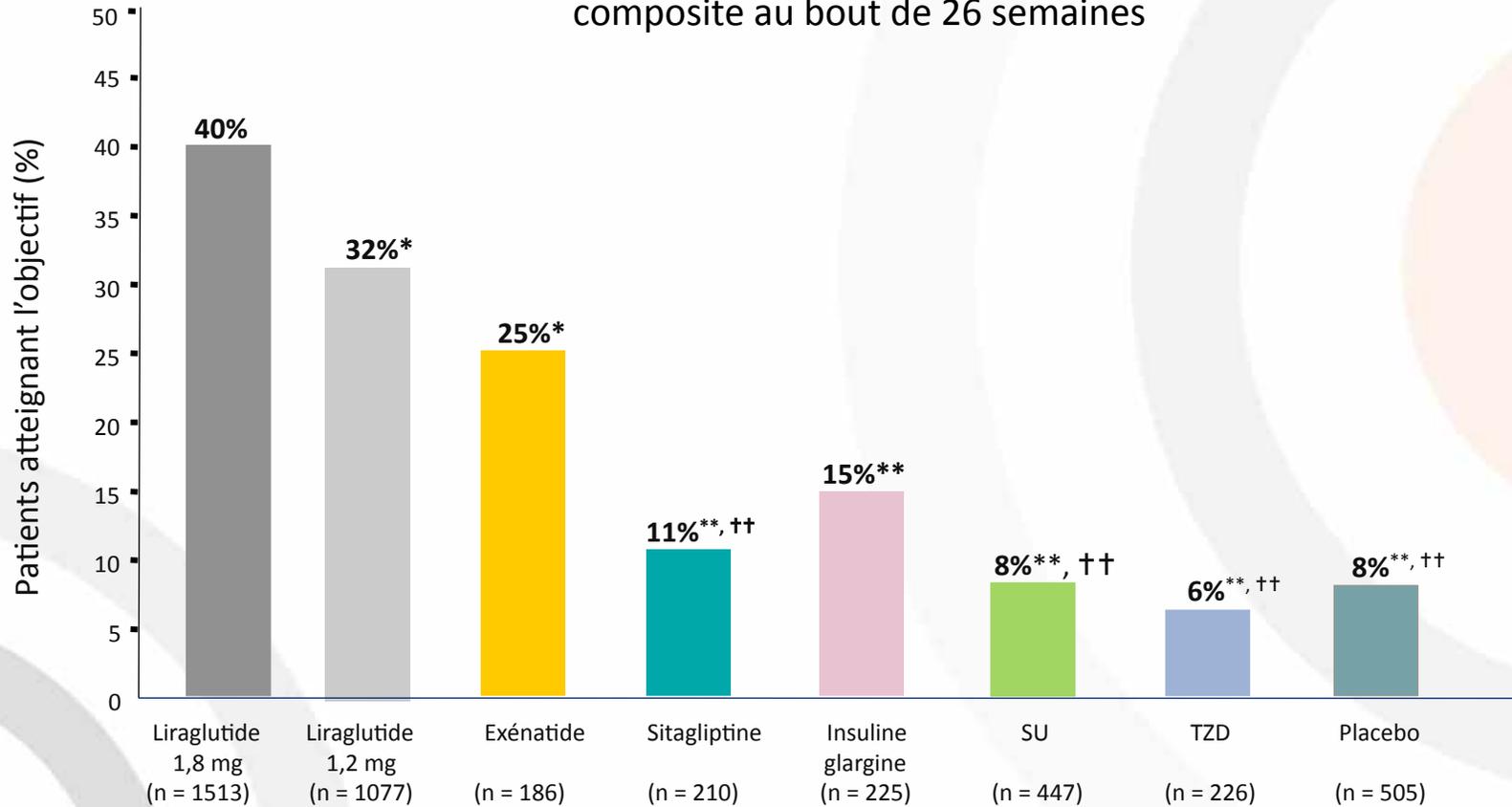


- 0–Q1 : variation moyenne du poids pour le quartile (25 %) de sujets ayant présenté la perte pondérale la plus importante
- Q1–Q2 : variation moyenne du poids pour le deuxième quartile (25 à 50 %) quant à la perte pondérale
- Q2–Q3 : variation moyenne du poids pour le troisième quartile (50 à 75 %) quant à la perte pondérale
- Q3–Q4 : variation moyenne du poids pour le dernier quartile (75 à 100 %) quant à la perte pondérale, soit les 25 % des sujets ayant présenté la perte pondérale la plus faible



# Les médicaments agissant sur les incrétines ont aidé des patients à atteindre un critère d'évaluation composite

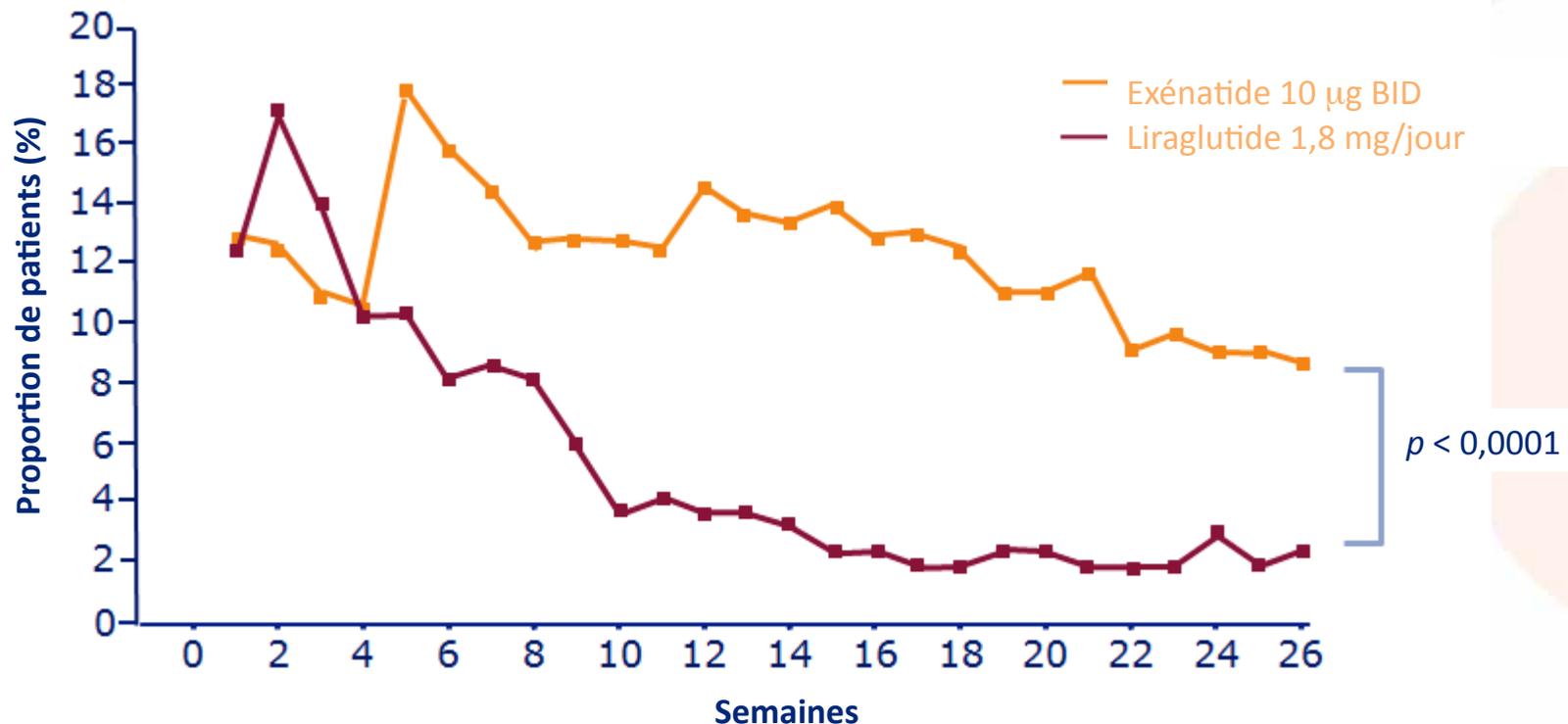
Proportion de patients atteignant le critère d'évaluation composite au bout de 26 semaines



Par rapport à la dose de 1,8 mg de liraglutide : \* $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,0001$   
 Par rapport à la dose de 1,2 mg de liraglutide : ††  $p < 0,0001$

Aucune donnée n'est disponible sur ce critère d'évaluation pour la saxagliptine. Davies MJ et al. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:207-20.

# Effets indésirables les plus fréquents : Agonistes du récepteur du GLP-1



Les nausées associées aux agonistes du récepteur du GLP-1 étaient transitoires et d'une intensité légère ou modérée

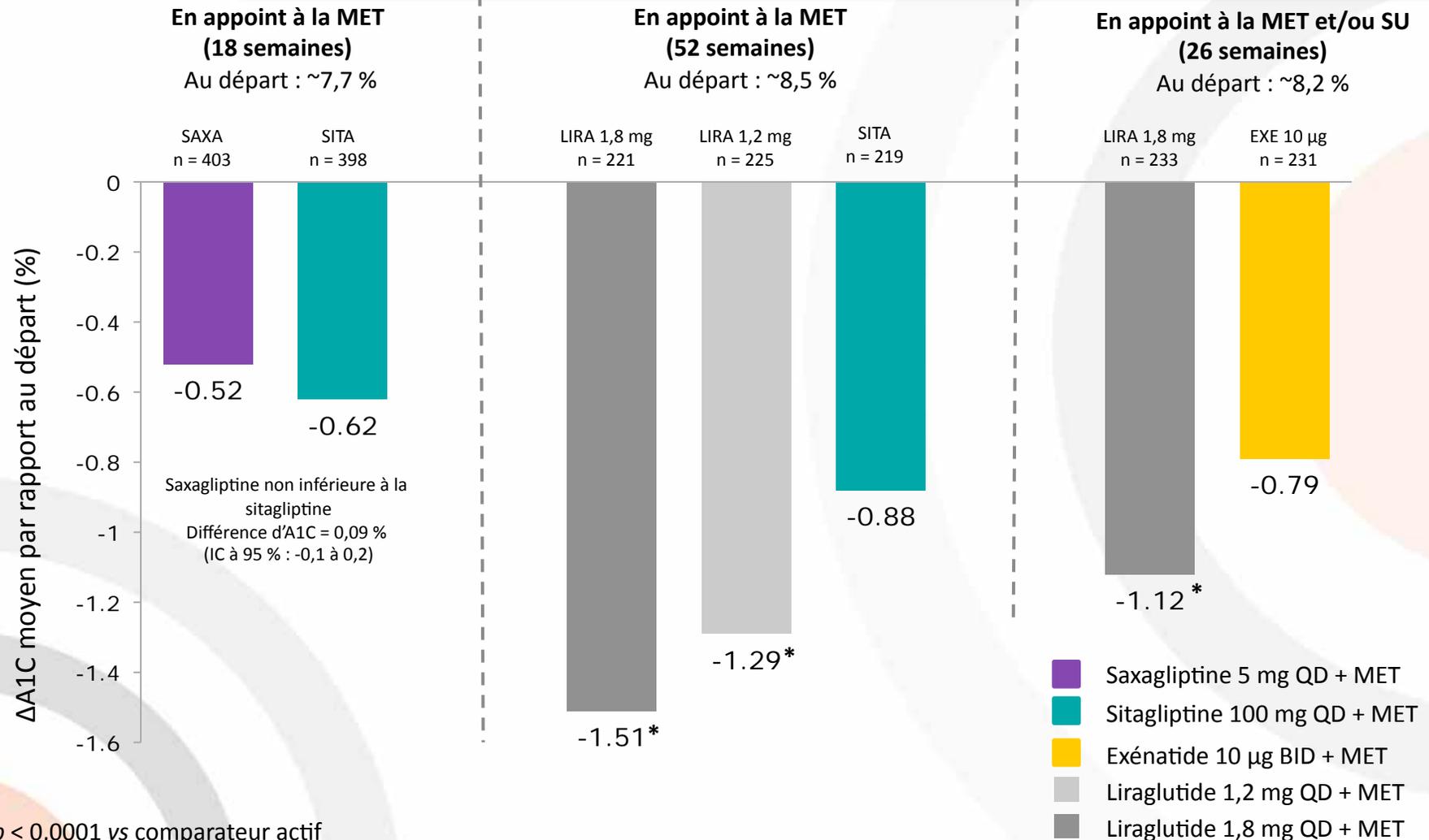
Les nausées disparaissent en 8-10 semaines avec le liraglutide, ce qui n'est pas le cas avec l'exénatide

# Résumé : Analogues du GLP-1

---

1. Efficacité :  $\downarrow$  A1c  $>1.0\%$
2. Innocuité
  - Pas d'hypoglycémie
  - Perte de poids potentielle
  - Risque de nausées
  - Ne pas prescrire en cas d'Atcd de pancréatite
  - Carcinome médullaire de la thyroïde (rongeur)
3. Prescription :
  - Injection (DIE, BID)
  - Assurabilité

# Baisse de l'A1C dans des essais comparant directement des médicaments agissant sur les incrétines



\* $p < 0,0001$  vs comparateur actif

MET = metformine; SU = sulfonylurée; Scheen A et al. *Diabetes/Metabolism Research & Reviews* 2010; Pratley R et al. *Int J Clin Pract* 2011 (version électronique publiée avant la version papier); Buse J et al. *Lancet* 2009.

# Agonistes du GLP-1R et inhibiteurs de la DPP-4

	Agonistes du GLP-1R	Inhibiteurs de la DPP-4
Administration	Injection	Offerts en comprimés
Taux de GLP-1	Pharmacologiques	Physiologiques
Mode d'action	GLP-1	GLP-1 + GIP
Activation du « capteur » de glucose du système porte	Non	Oui
↑ Sécrétion d'insuline	+++	+
↓ Sécrétion de glucagon	++	++
Vidange gastrique	Inhibée	+/-
Perte pondérale	Oui	Non
<b>Expansion de la masse des cellules bêta</b>		
<i>Dans les études précliniques</i>	Oui	Oui
Nausées et vomissements	Oui	Non
Immunogénicité potentielle	Oui	Non

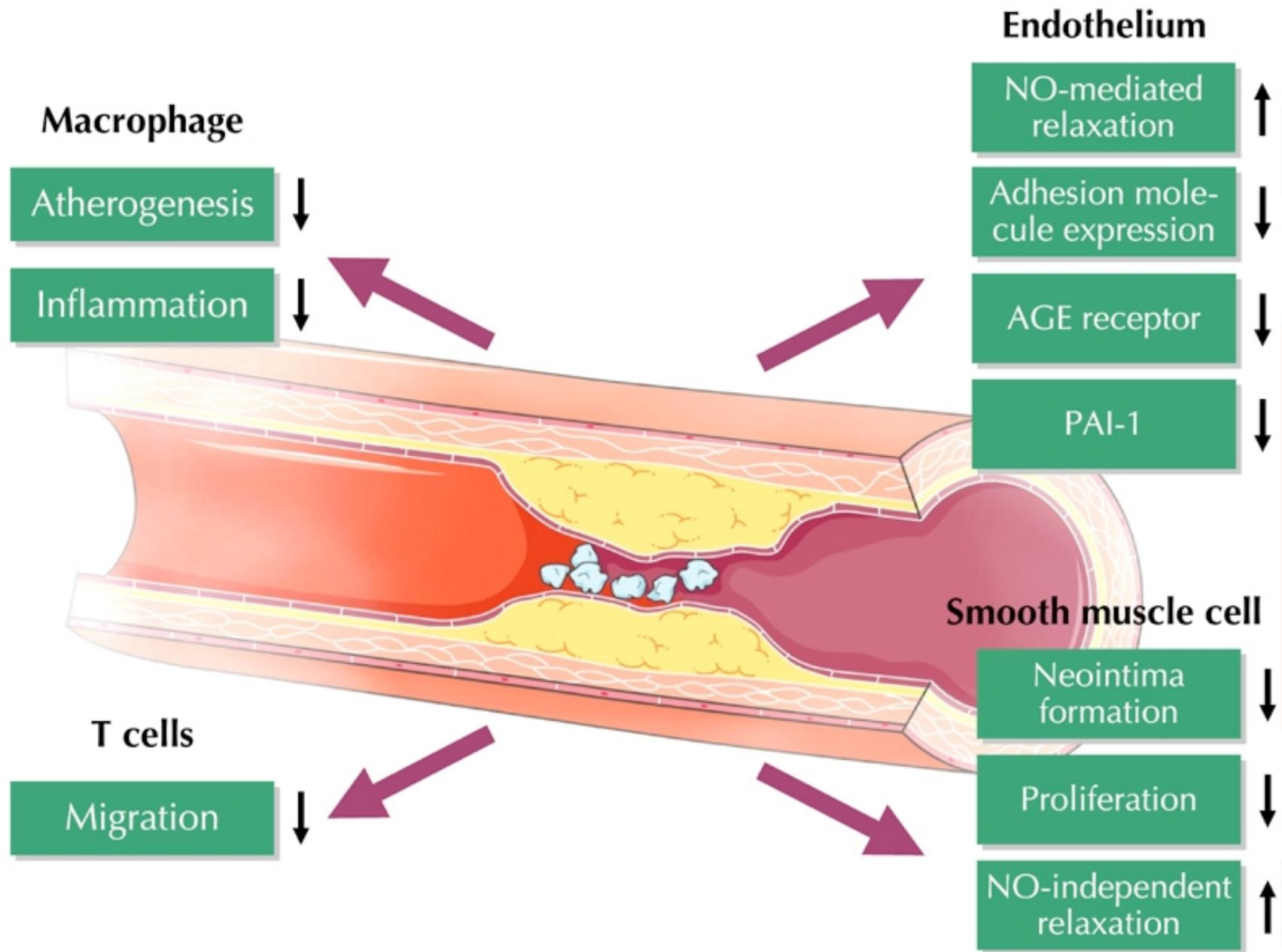
## Objectifs :

---

1. Revoir la physiopathologie du système des incrétines
2. Résumer les études cliniques pour les médicaments disponibles agissant sur incrétines
3. Présenter les données disponibles sur la **sécurité cardiovasculaire**
4. Discuter les indications

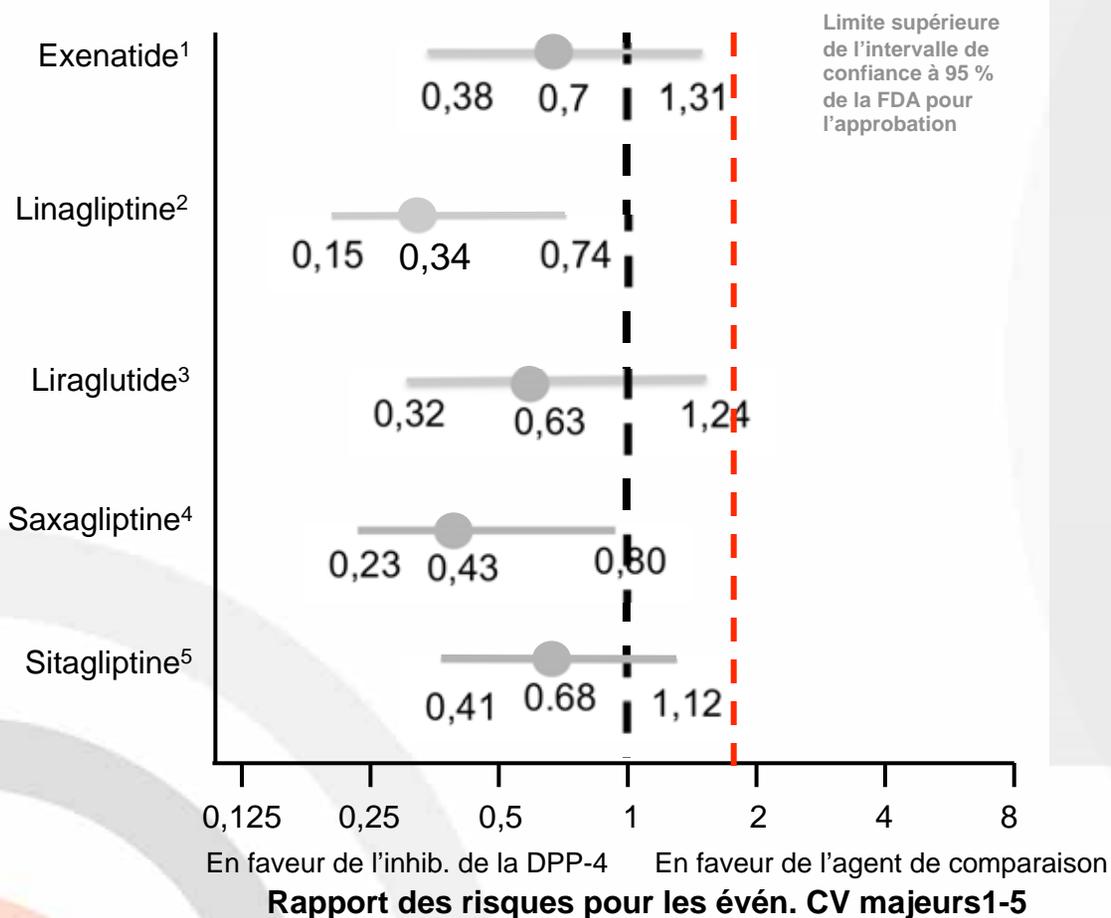
# Possible rôle des incrétines pour réduire le risque cardiovasculaire

1. Effets bénéfiques sur les facteurs de risque établis
  - A1c
  - Pression artérielle
  - Lipides (P<sub>sot-prandial</sub> ++)
  - Poids
2. Effets sur les facteurs de risque émergents
  - Risque hypoglycémique faible
  - Inflammation
  - Tissus adipeux viscéral
3. Effet vasculaire direct
4. Effet sur les complications CV aiguës
  - Ischémie reperfusion



# Méta-analyses des effets CV des divers agents agissant sur les incrétines

Aucun risque accru d'événement CV n'a été observé chez les patients recevant des inhibiteurs de la DPP-4 ou des agonistes du GLP-1R après la répartition aléatoire



Total des patients de l'analyse	Critère CV composé	Notes
3,945	Termes de MedDRA pour les AVC, IM, mortalité d'origine cardiaque, SCA, revascularisation	Répartition ultérieure/aucune répartition officielle
5,239	Décès d'origine CV, IM, AVC, hospitalisation due à une angine de poitrine	Répartition prédéterminée/indépendante
6,638	Termes de MedDRA pour les évén. CV majeurs	Répartition ultérieure/aucune répartition officielle
4,607	IM, AVC, décès d'origine CV	Répartition ultérieure/indépendante
10,246	Termes de MedDRA pour les évén. CV majeurs	Répartition ultérieure/aucune répartition officielle

Ratner R, et al. Cardiovascular Diabetology. 2011;10:22  
 Johansen O-E., et al. ADA 2011 Late breaker 30-LB;  
[www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/09/briefing/2009-4422b2-01-FDA.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/09/briefing/2009-4422b2-01-FDA.pdf) - Consulté le 23 septembre 2011.  
 Frederich R, et al. Postgrad Med. 2010;122(3):16-27  
 16-27;3. Williams-Herman D, et al. BMC Endocr Disord. 2010;10:7;

# Incretin Based Therapies – Ongoing Cardiovascular Outcome Trials

	<b>Therapies<sup>2,3</sup></b>	<b>#</b>	<b>Population<sup>1,3</sup></b>	<b>Endpoints<sup>2,3</sup></b>	<b>Results<sup>1,2</sup></b>
<b>GLP-1 agonists</b>					
<b>LEADER</b>	Liraglutide/ Placebo	8754	CVD, PAD, CKD, CHF or RF if >60yrs	CV death, NF MI or stroke	Jan 2016
<b>EXSCEL</b>	Exenatide LAR/ Placebo	9500	Not specified	CV death, NF MI or stroke	Mar 2017
<b>ELIXA</b>	Lixisenatide/ Placebo	6000	ACS leading to hosp ≤180 days before	CV death, NF MI, NF stroke, hosp for UA	Oct 2013
<b>REWIND</b>	Dulaglutide/ Placebo	9622	CVD or ≥ 2 RF if age ≥ 60 years	CV death, NF MI, or NF stroke	Apr 2019
<b>DPP-4 Inhibitors</b>					
<b>TECOS</b>	Sitagliptin/ Placebo	14 000	Established CVD	CV death, NF MI or stroke, hosp for UA	Dec 2014
<b>EXAMINE</b>	Alogliptin/ Placebo	5400	ACS 15-90 days before	CV death, NF MI or stroke	Dec 2014
<b>SAVOR-TIMI 53</b>	Saxagliptin/ Placebo	16 500 <sup>3</sup>	CVD or ≥ 2 RF	CV death, NF MI or ischemic stroke	Apr 2014
<b>CAROLINA</b>	Linagliptin/ Glimepiride	6000	CVD or ≥ 2 RF	CV death, NF MI or stroke, hosp for UA	Sept 2018

Adapted from: 1-Golden SH. Am J Cardiol 2011;108 (Suppl):59B-67B;  
2-Fonseca V. Am J Cardiol 2011;108 (supp):52B-58BI; 3- Clinicaltrials.gov

## Objectifs :

---

1. Revoir la physiopathologie du système des incrétines
2. Résumer les études cliniques pour les médicaments disponibles agissant sur incrétines
3. Présenter les données disponibles sur la sécurité cardiovasculaire
4. Discuter les **indications**

## Questions à se poser pour individualiser le traitement

---

**Quel est le degré d'hyperglycémie du patient ?**

**Le patient présente-t-il un risque d'hypoglycémie?**

**Le patient dispose-t-il d'une assurance-médicaments?**

***Autres éléments à prendre en compte:***

***Contre-indications, poids, persistance de la maîtrise glycémique, effets secondaires, aisance, préférence***

## Quelle est donc la place des médicaments agissant sur les incrétines dans la pratique ?

QUOI	INHIBITEURS DE LA DPP-4	AGONISTES DU RÉCEPTEUR DU GLP-1
QUAND	Après la metformine	Après la metformine
POURQUOI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rétablir des taux <b>physiologiques</b> de GLP-1</li> <li>• Augmenter la sécrétion glucodépendante d'insuline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produire des taux <b>pharmacologiques</b> de GLP-1</li> <li>• Augmenter la sécrétion glucodépendante d'insuline</li> <li>• Ralentir la vidange gastrique</li> <li>• Rehausser la satiété</li> <li>• Réduire l'apport alimentaire</li> </ul>
COMMENT	Voie orale	Injection sous-cutanée
QUI	Patients qui ont besoin d'une <b>réduction de l'A1C</b>	Patients qui ont besoin d'une <b>réduction</b> plus marquée de <b>l'A1C</b>
	Patients qui veulent <b>éviter de prendre du poids</b>	Patients qui pourraient bénéficier d'une <b>perte de poids</b>
	Patients pour lesquels l' <b>hypoglycémie</b> est une préoccupation	Patients pour lesquels l' <b>hypoglycémie</b> est une préoccupation

## Médicaments agissant sur les incrétines :

# Administration

INHIBITEURS DE LA DPP-4			AGONISTES DU RÉCEPTEUR DU GLP-1	
Linagliptine	Saxagliptine	Sitagliptine	Exénatide	Liraglutide
1 fois par jour	1 fois par jour	1 fois par jour	2 fois par jour	1 fois par jour
N'importe quand	N'importe quand	N'importe quand	Dans les 60 minutes précédant les repas du matin et du soir	N'importe quand
Voie orale	Voie orale	Voie orale	Injection sous-cutanée	Injection sous-cutanée
Pas d'ajustement/ Clairance	Ajustement/ Clairance	Ajustement/ Clairance	Peu de données IRC	Peu de données IRC

## Points à retenir

---

Les **incrétines** (inhibiteurs de la DPP-4 et les agonistes du récepteur du GLP-1)

1. Sont **efficaces** en monothérapie et en association avec d'autres antihyperglycémiantes.
2. Ils ne causent **pas d'hypoglycémie**
3. Ont des effets bénéfiques ou neutres sur le **poids**.
4. Ils pourraient avoir des avantages additionnels par rapport à d'autres classes d'antihyperglycémiantes.



**MERCI**





**DIAPPOSITIVES  
ADDITIONNELLES**