Traiter le diabète de type 2 et réduire le risque cardio-vasculaire et rénal: mode d'emploi en 2022

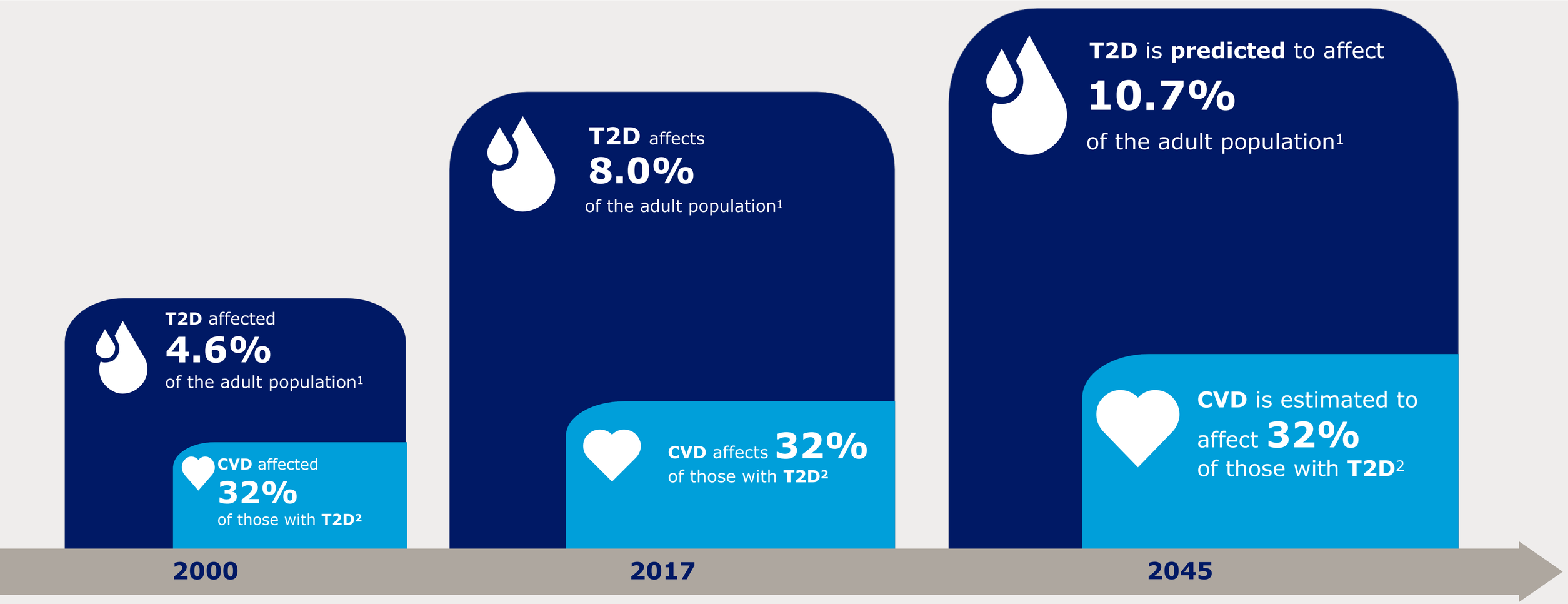
Citadelle
Diabétologie
Endocrinologie

Docteur Marie STRIVAY
Cheffe du service d'Endocrino-Diabétologie
Hôpital de la Citadelle
Jeudi 16 juin 2022

Plan de la présentation

- Introduction
- Les recommandations chez le patient diabétique de type 2
- Les critères de remboursement
- Les SGLT-2
- Les analogues du GLP-1
- Choix thérapeutique concerté et individualisé
- Conclusion

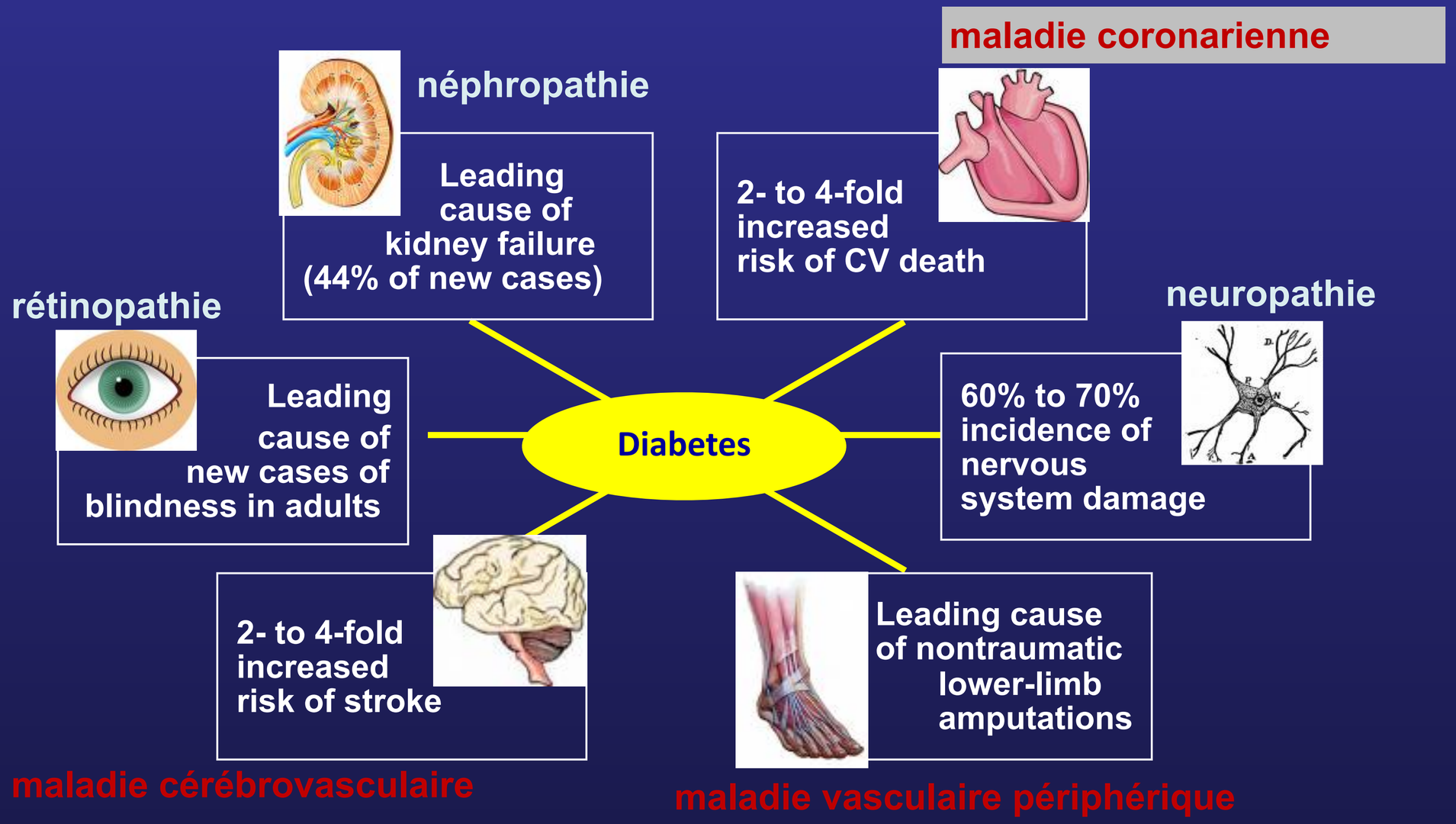
Le fardeau des MCV dans le DT2 augmente



CVD, cardiovascular disease; T2D, type 2 diabetes

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th edition. Brussels, Belgium. 2017. Available at: http://www.diabetesatlas.org/. Last accessed: June 2019. **2.** Einarson TR *et al. Cardiovasc Diabetol*. 2018 Jun 8;17(1):83.

Les complications micro et macro vasculaires sont graves

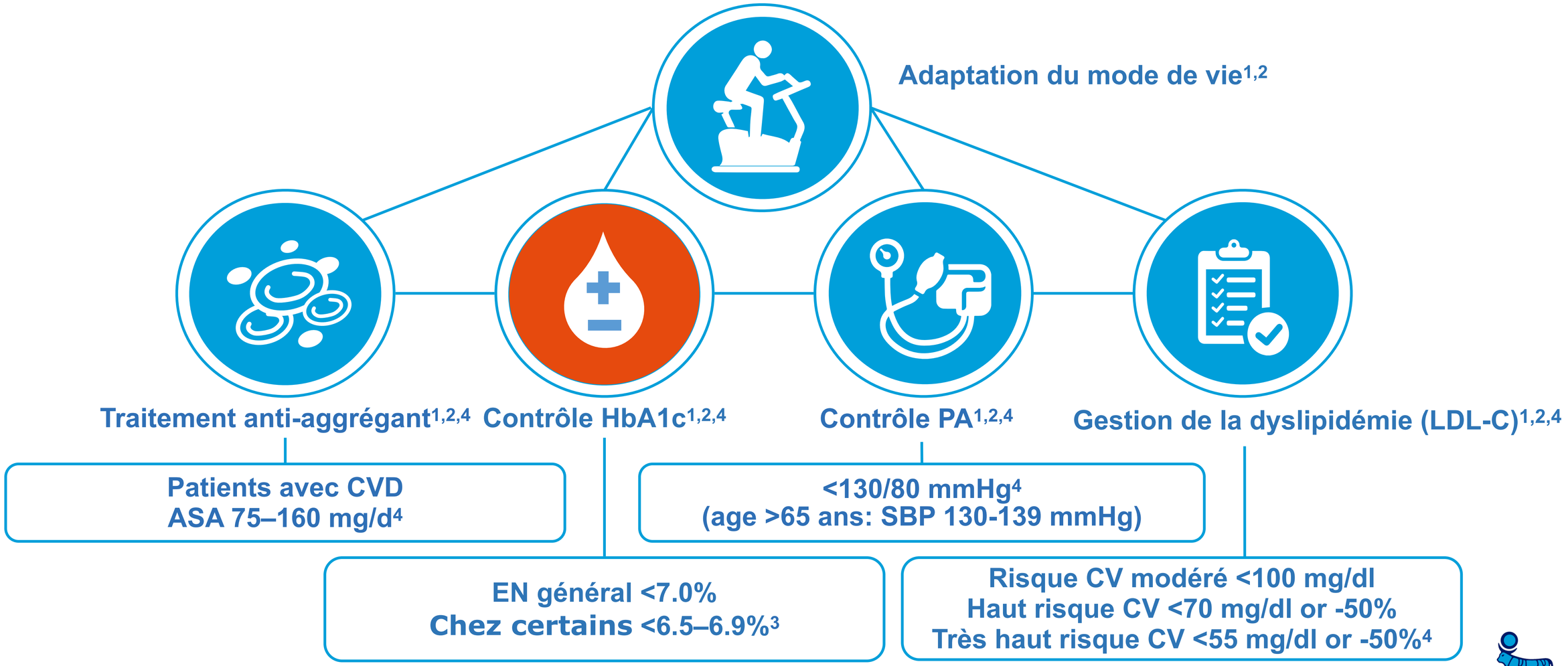


CV = cardiovascular.

Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet, 2007. http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2007.pdf. Accessed February 26, 2010.

Comment réduire le risque cardio-vasculaire des patients diabétiques de type 2?

Approche multi-factorielle



ASA, acetylsalicylic acid; BP, blood pressure; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; HbA_{1c}, glycosylated haemoglobin; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; SBP, systolic blood pressure; T2D, type 2 diabetes

1. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl 1):S86–S104; 2. Piepoli MF et al. *Eur Heart J* 2016;37:2315–2381; 3. Rydén L et al. *Eur Heart J* 2013;34:3035–3087; 4. Cosentino F et al. *Eur Heart J* 2019;00:1–69

novo nordisk®

Évolution du traitement des patients atteints de DT2 : d'une approche glucocentrique à une approche multifactorielle

AstraZeneca IMPACT Academy

Outre leurs effets antihyperglycémiques, les SGLT2i et les GLP1RA présentent des avantages supplémentaires sur le plan cardiorénal

	HbA1c	Poids	Pression sanguine	Hospitalisation IC	Progression MRC
Metformin[1,3]	↓	–	–	–	–
Insulin[1,3]	↓	↑	–	–	–
SU[1,3]	↓	↑	–	–	–
TZD[1,3]	↓	↑	–	–	–
DPP4i[1,3]	↓	–	–	–	–
GLP1RA[1-5]	↓	↓	↓	↓§	ALBUMINURIE
SGLT2i[1-5]	↓	↓	↓	↓	↓

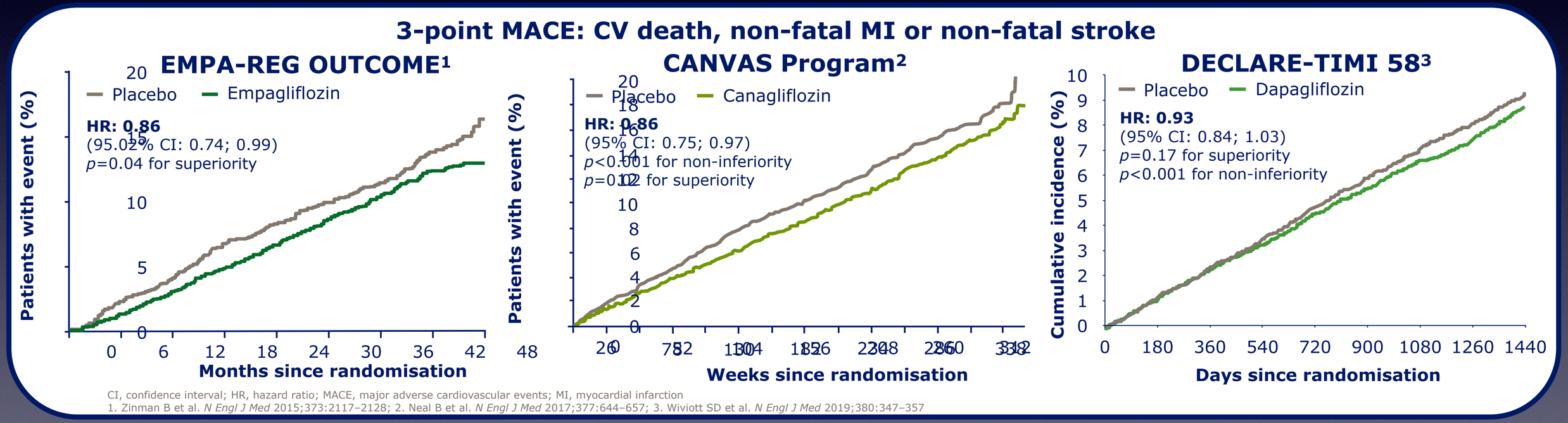
-: effets neutres ; ↑ risque croissant ; ↓ risque décroissant

§ The reduction of GLP1RA on the risk of hospitalisation for heart failure is shown by only 1 CV outcome study and is potentially secondary to a reduction in myocardial infarction; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4-bloqueur; GLP-1RA, agoniste du récepteur du peptide-1 de type glucagon; SGLT2-i, inhibiteur du transporteur 2 lié au sodium-glucose; SU, dérivé de sulfonylurée; TZD, thiazolidinedione; IC, insuffisance cardiaque; MRC, maladie rénale chronique;

1. Inzucchi SE, et al. Diabetes Care 2015;38(Suppl. 1):S1–93. 2. Verma et al 2018 Lancet doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X 3. Davies et al Diabetologia 2018 61:2461
2. – 2498 4. Azoulay et al Diabetes Care 2017;40:706–714; 5. Kristensen et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7: 776–85

AstraZeneca IMPACT Academy

Grands essais cliniques de sécurité cardio-vasculaire et rénale des iSGLT-2



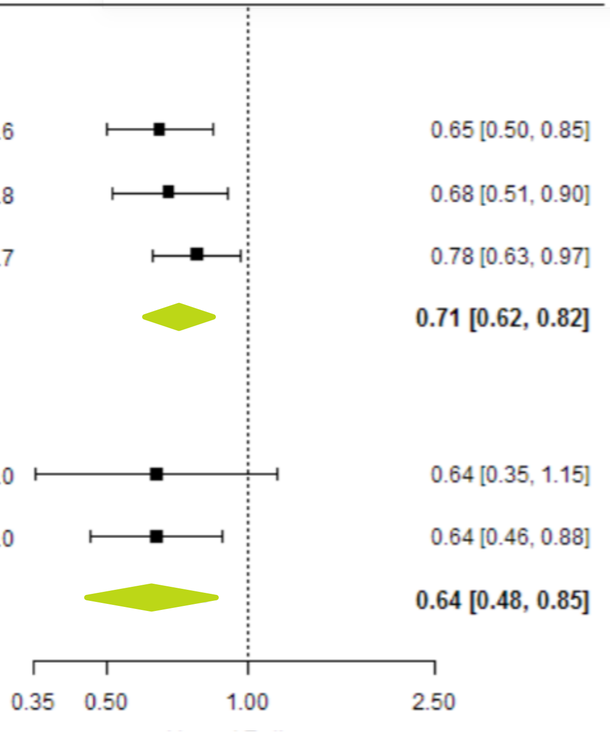
CI, confidence interval; HR, hazard ratio; MACE, major adverse cardiovascular events; MI, myocardial infarction

1. Zinman B et al. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128; 2. Neal B et al. *N Engl J Med* 2017;377:644–657; 3. Wiviott SD et al. *N Engl J Med* 2019;380:347–357

Les SLGT2i réduisent le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques de type 2[1*]

Tant chez les patients <u>avec</u> ou <u>sans</u> maladie athérosclérotique établie[2]

	Patients	Events	Treatment Events per 1000 pt-yrs	Placebo Events per 1000 pt-yrs	Weights (%)	HR [95% CI]
Patients présentant une maladie athérosclérotique établie						
EMPA-REG OUTCOME	7020	221	9.4	14.5	29.6	0.65 [0.50, 0.85]
CANVAS Program	6656	198	7.3	11.3	25.8	0.68 [0.51, 0.90]
DECLARE-TIMI 58	6974	343	11.1	14.1	44.7	0.78 [0.63, 0.97]
FE Model for ASCVD (P-value <0.0001)						**0.71 [0.62, 0.82]**
Patients présentant des facteurs de risque CV						
CANVAS Program	3486	45	2.6	4.2	23.0	0.64 [0.35, 1.15]
DECLARE-TIMI 58	10186	155	3.0	4.6	77.0	0.64 [0.46, 0.88]
FE Model for MRF (P-value = 0.0021)						**0.64 [0.48, 0.85]**



HOSPITALISATION POUR INSUFFISANCE CARDIAQUE

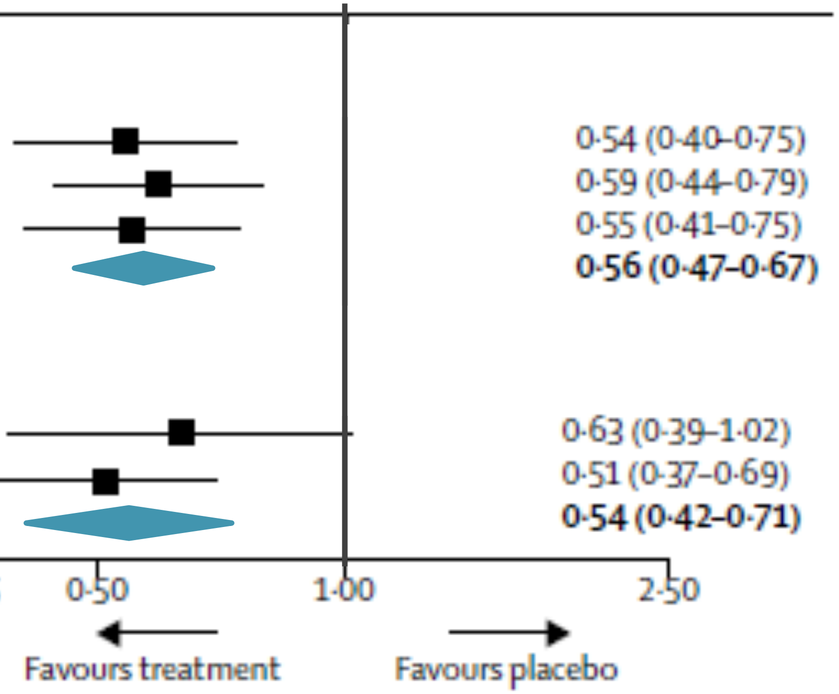
* Meta-analysis (not all SGLT2i studies included). A direct comparison of the trials cannot be made due to different design and population included in the trial. No head-to-head comparison is available
CV, cardiovasculaire; 1. Nauck MA, Meier JJ. Eur J Endocrinol. 2019;181:R211-R234 ; 2. Zelniker et al. Lancet. 2019 Jan 5;393(10166):31-39;

AstraZeneca IMPACT Academy

Les SLGT2i réduisent le risque de progression de la néphropathie chez les patients atteints de diabète de type 2[1]

Tant chez les patients avec ou sans maladie athérosclérotique établie[2]

	Patients		Events	Events per 1000 patient-years		Weight (%)	HR (95% CI)
	Treatment (n)	Placebo (n)		Treatment	Placebo		
Patients présentant une maladie athérosclérotique établie							
EMPA-REG OUTCOME	4645	2323	152	6·3	11·5	31·0	0·54 (0·40–0·75)
CANVAS Program	3756	2900	179	6·4	10·5	35·6	0·59 (0·44–0·79)
DECLARE-TIMI 58	3474	3500	183	4·7	8·6	33·4	0·55 (0·41–0·75)
Fixed effects model for atherosclerotic cardiovascular disease (p<0·0001)							**0·56 (0·47–0·67)**
Patients présentant des facteurs de risque CV							
CANVAS Program	2039	1447	70	4·1	6·6	29·5	0·63 (0·39–1·02)
DECLARE-TIMI 58	5108	5078	182	3·0	5·9	70·5	0·51 (0·37–0·69)
Fixed effects model for multiple risk factors (p<0·0001)							**0·54 (0·42–0·71)**

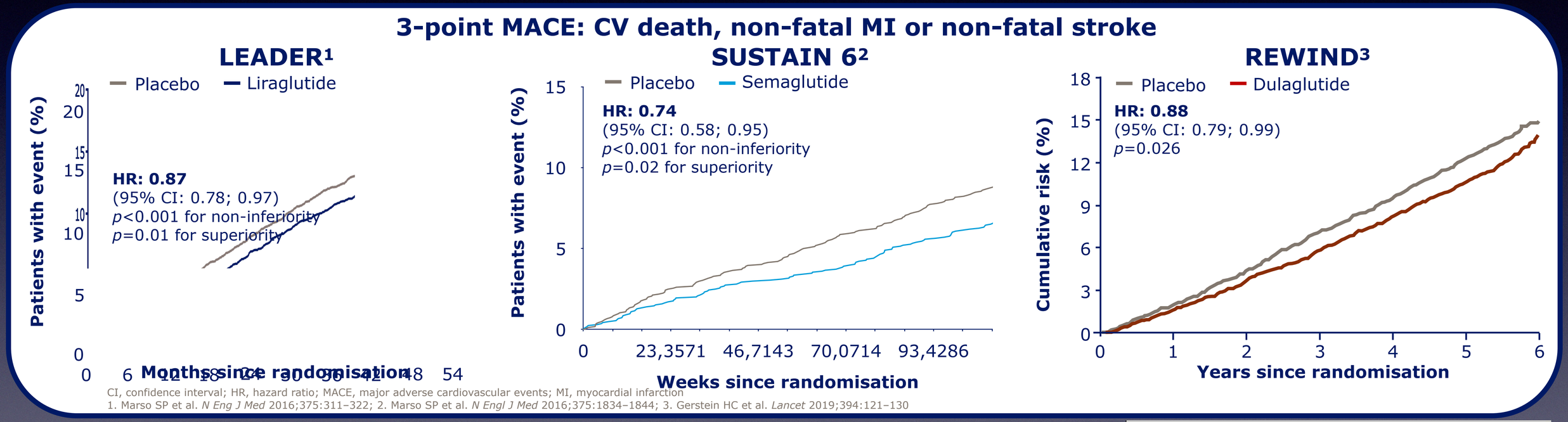


COMPOSITE DE L'AGGRAVATION DE LA MALADIE RÉNALE, DE L'INSUFFISANCE RÉNALE TERMINALE OU DE LA MORT RÉNALE.

* Meta-analysis (not all SGLT2i studies included). A direct comparison of the trials cannot be made due to different design and population included in the trial. No head-to-head comparison is available; CV, cardiovasculair; 1. Zelniker, TA et al. Circulation 139(17):2022-2031 (2019). doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868; 2. Zelniker et al. Lancet. 2019 Jan 5;393(10166):31-39.

AstraZeneca IMPACT Academy

Réduction du risque cardio-vasculaire avec les analogue des R du GLP-1

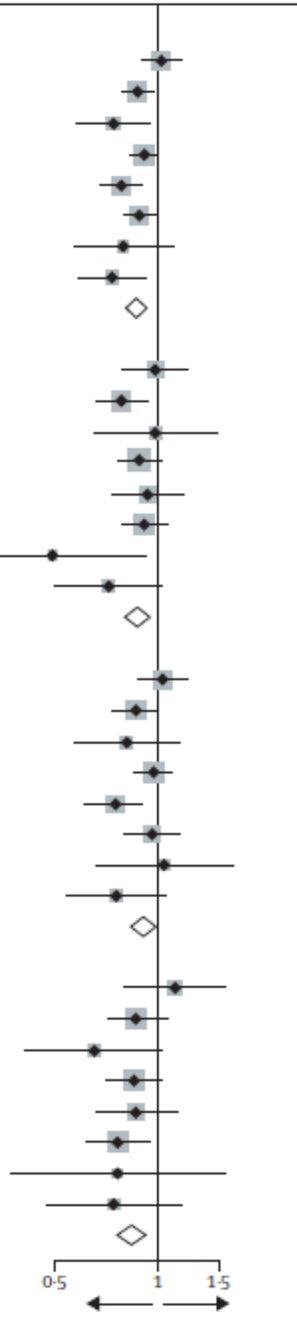


CI, confidence interval; HR, hazard ratio; MACE, major adverse cardiovascular events; MI, myocardial infarction

1. Marso SP et al. *N Eng J Med* 2016;375:311–322; 2. Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:1834–1844; 3. Gerstein HC et al. *Lancet* 2019;394:121–130

GLP-1RA CVOT meta-analysis

	GLP-1 receptor agonist, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	Hazard ratio (95% CI)	NNT (95% CI)	p value
Three-point MACE					
ELIXA	400/3034 (13%)	392/3034 (13%)	1·02 (0·89–1·17)		0·78
LEADER	608/4668 (13%)	694/4672 (15%)	0·87 (0·78–0·97)		0·01
SUSTAIN-6	108/1648 (7%)	146/1649 (9%)	0·74 (0·58–0·95)		0·016
EXSCEL	839/7356 (11%)	905/7396 (12%)	0·91 (0·83–1·00)		0·061
Harmony Outcomes	338/4731 (7%)	428/4732 (9%)	0·78 (0·68–0·90)		0·0006
REWIND	594/4949 (12%)	663/4952 (13%)	0·88 (0·79–0·99)		0·026
PIONEER 6	61/1591 (4%)	76/1592 (5%)	0·79 (0·57–1·11)		0·17
AMPLITUDE-O	189/2717 (7%)	125/1359 (9%)	0·73 (0·58–0·92)		0·0069
Subtotal (I^2=44·5%, p=0·082)			**0·86 (0·80–0·93)**	**65 (45–130)**	**<0·0001**
Cardiovascular death					
ELIXA	156/3034 (5%)	158/3034 (5%)	0·98 (0·78–1·22)		0·85
LEADER	219/4668 (5%)	278/4672 (6%)	0·78 (0·66–0·93)		0·007
SUSTAIN-6	44/1648 (3%)	46/1649 (3%)	0·98 (0·65–1·48)		0·92
EXSCEL	340/7356 (5%)	383/7396 (5%)	0·88 (0·76–1·02)		0·096
Harmony Outcomes	122/4731 (3%)	130/4732 (3%)	0·93 (0·73–1·19)		0·58
REWIND	317/4949 (6%)	346/4952 (7%)	0·91 (0·78–1·06)		0·21
PIONEER 6	15/1591 (1%)	30/1592 (2%)	0·49 (0·27–0·92)		0·021
AMPLITUDE-O	75/2717 (3%)	50/1359 (4%)	0·72 (0·50–1·03)		0·07
Subtotal (I^2=13·4%, p=0·33)			**0·87 (0·80–0·94)**	**163 (103–353)**	**0·0010**
Fatal or non-fatal myocardial infarction					
ELIXA	270/3034 (9%)	261/3034 (9%)	1·03 (0·87–1·22)		0·71
LEADER	292/4668 (6%)	339/4672 (7%)	0·86 (0·73–1·00)		0·046
SUSTAIN-6	54/1648 (3%)	67/1649 (4%)	0·81 (0·57–1·16)		0·26
EXSCEL	483/7356 (7%)	493/7396 (7%)	0·97 (0·85–1·10)		0·62
Harmony Outcomes	181/4731 (4%)	240/4732 (5%)	0·75 (0·61–0·90)		0·003
REWIND	223/4949 (5%)	231/4952 (5%)	0·96 (0·79–1·15)		0·63
PIONEER 6	37/1591 (2%)	35/1592 (2%)	1·04 (0·66–1·66)		0·49
AMPLITUDE-O	91/2717 (3%)	58/1359 (4%)	0·75 (0·54–1·05)		0·09
Subtotal (I^2=26·9%, p=0·21)			**0·90 (0·83–0·98)**	**175 (103–878)**	**0·020**
Fatal or non-fatal stroke					
ELIXA	67/3034 (2%)	60/3034 (2%)	1·12 (0·79–1·58)		0·54
LEADER	173/4668 (4%)	199/4672 (4%)	0·86 (0·71–1·06)		0·16
SUSTAIN-6	30/1648 (2%)	46/1649 (3%)	0·65 (0·41–1·03)		0·066
EXSCEL	187/7356 (3%)	218/7396 (3%)	0·85 (0·70–1·03)		0·095
Harmony Outcomes	94/4731 (2%)	108/4732 (2%)	0·86 (0·66–1·14)		0·30
REWIND	158/4949 (3%)	205/4952 (4%)	0·76 (0·62–0·94)		0·010
PIONEER 6	13/1591 (1%)	17/1592 (1%)	0·76 (0·37–1·56)		0·43
AMPLITUDE-O	47/2717 (2%)	31/1359 (2%)	0·74 (0·47–1·17)		0·19
Subtotal (I^2=0·0%, p=0·64)			**0·83 (0·76–0·92)**	**198 (140–421)**	**0·0002**



14% 3-MACE

13% CV death

10% Non-fatal MI

17% Non-fatal stroke

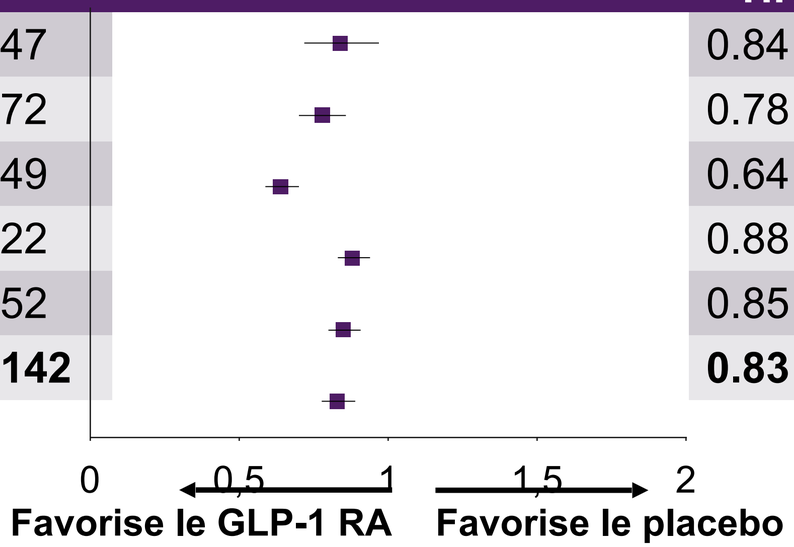
Sattar N et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021 Oct;9(10):653-662

Certains GLP-1 RAs ont montré qu'ils réduisaient le risque de problèmes rénaux graves chez les patients atteints de DT2[1]

Large critère d'évaluation rénale:

- **Macroalbuminurie**
- Doubler la créatinine sérique
- 40% ↓ du DFGe
- MRT
- Décès d'origine rénale

Essais	GLP-1 RA n/N	Placebo n/N	HR (95% CI)
ELIXA	172/2639	203/2647	0.84 (0.68, 1.02)
LEADER	268/4668	337/4672	0.78 (0.67, 0.92)
SUSTAIN-6	62/1648	100/1649	0.64 (0.46, 0.88)
EXSCEL[a]	366/6256	407/6222	0.88 (0.76, 1.01)
REWIND	848/4949	970/4952	0.85 (0.77, 0.93)
EF GLOBAL	**1716/20160**	**2017/20142**	**0.83 (0.78, 0.89)**



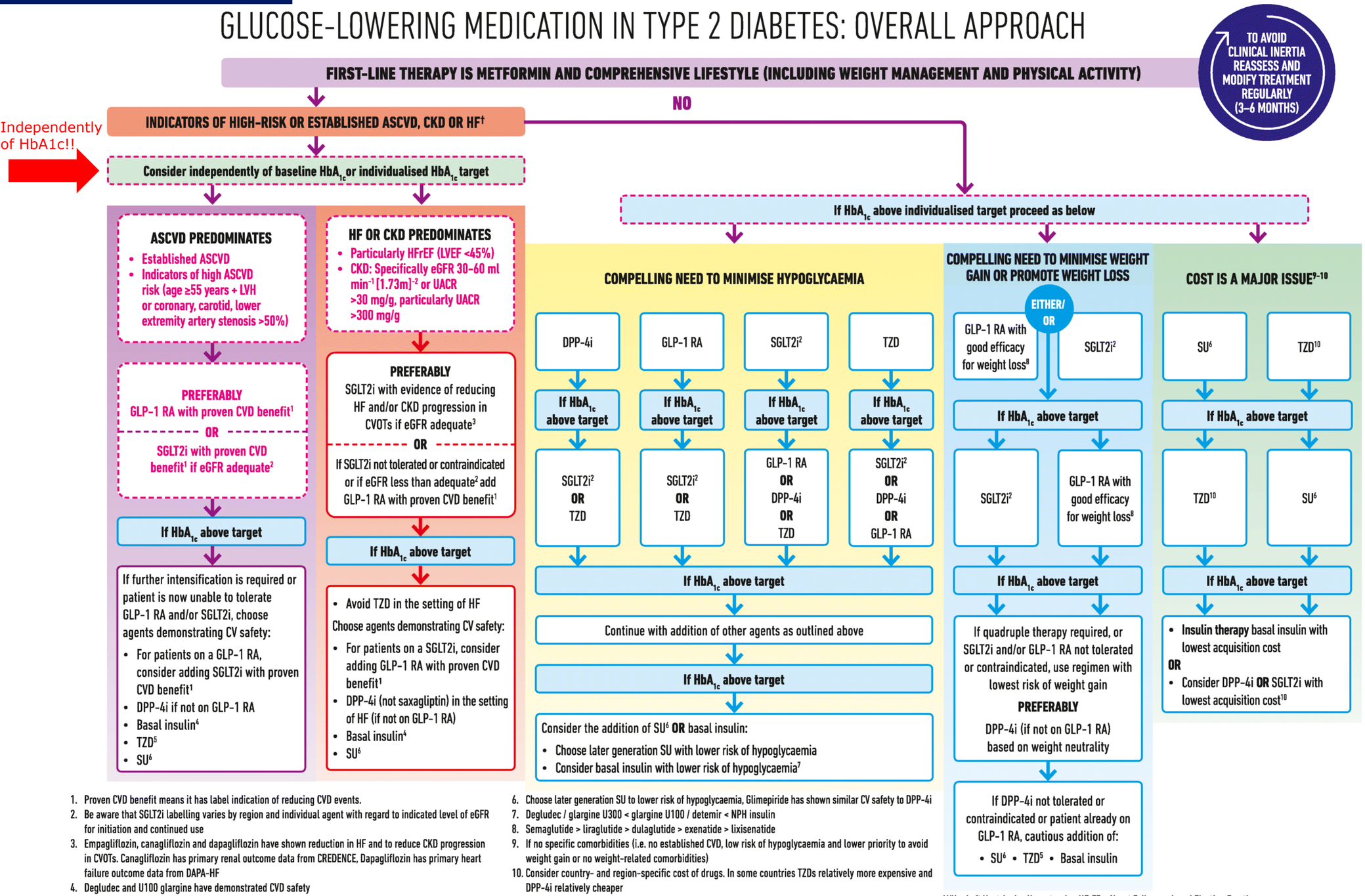
Les GLP-1 RAs ne sont pas indiqués pour réduire le risque d'événements rénaux.

[a]EXSCEL data are for new-onset macroalbuminuria alone CI, confidence interval; DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé; MRT, maladie rénale terminale; EF, effets fixes; GLP-1 RA, agoniste du récepteur du peptide-1 de type glucagon; HR, hazard ratio; DT2, diabète de type 2; 1. Kristensen SL, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:776–785

AstraZeneca IMPACT Academy

Les recommandations thérapeutiques dans le diabète de type 2

GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH



1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events.
2. Be aware that SGLT2i labelling varies by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
3. Empagliflozin, canagliflozin and dapagliflozin have shown reduction in HF and to reduce CKD progression in CVOTs. Canagliflozin has primary renal outcome data from CREDENCE, Dapagliflozin has primary heart failure outcome data from DAPA-HF
4. Degludec and U100 glargine have demonstrated CVD safety
5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
6. Choose later generation SU to lower risk of hypoglycaemia, Glimepiride has shown similar CV safety to DPP-4i
7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin
8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
9. If no specific comorbidities (i.e. no established CVD, low risk of hypoglycaemia and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)
10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

† **Actionned whenever these become new clinical considerations regardless of background glucose-lowering medications.**

Updates to the 2018 consensus report are indicated in magenta font

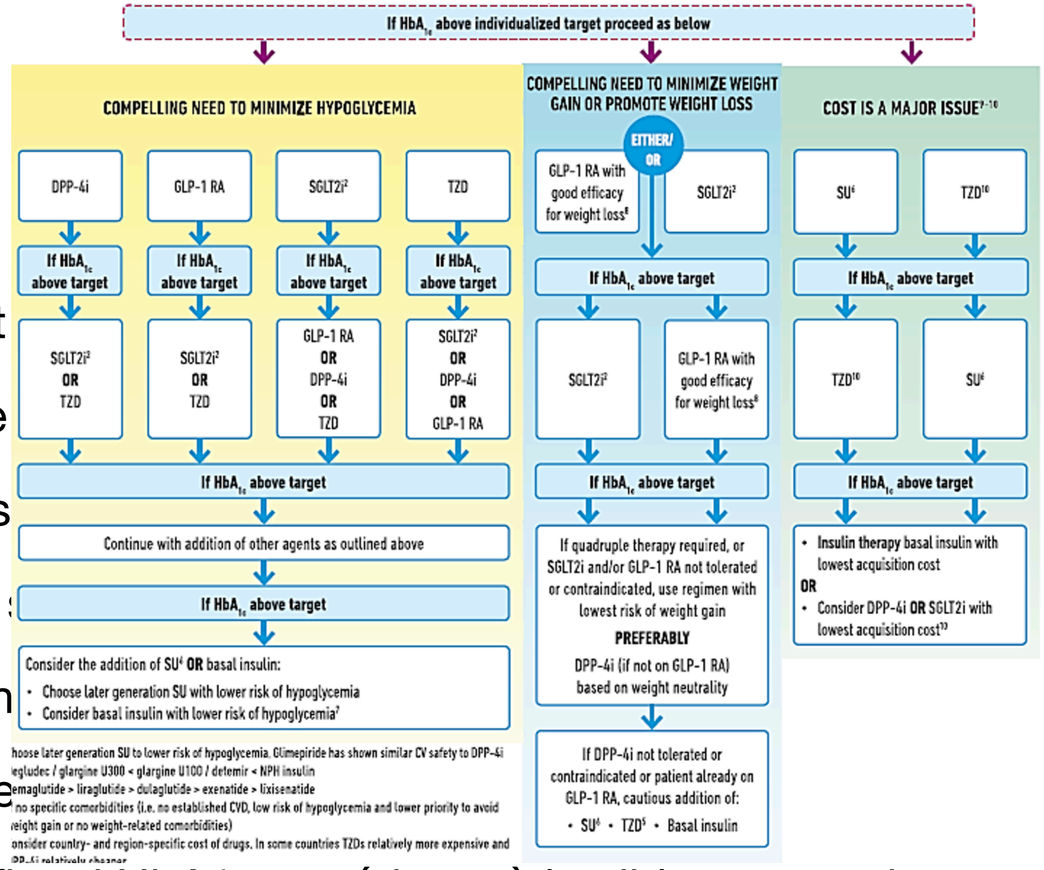
LVH = Left Ventricular Hypertrophy; HFrEF = Heart Failure reduced Ejection Fraction
UACR = Urine Albumin-to-Creatinine Ratio; LVEF = Left Ventricular Ejection Fraction

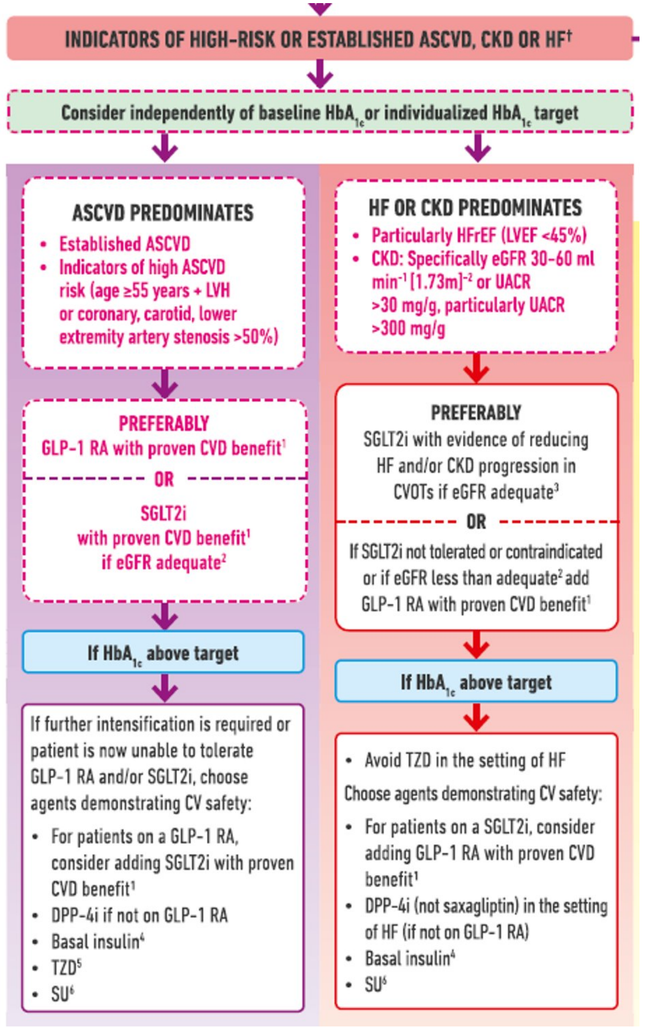
Buse JB et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Diabetologia. 2020;63(2):221-228

Associer à la metformine SGLT-2 ou GLP-1

Recommendations internationales

- **Quel que soit**
- **Si**
  - Antécédent
  - Haut risque
    - > 55 ans
    - HVG ou
  - Néphropath
  - Insuffisance
- **Sinon:** intensifier si HbA1c supérieure à la cible, avec traitement le plus adapté au patient





SGLT2i et GLP1RA disponibles en Belgique

SGLT2i

Molecule	Specialty	CVOT dans le DT2
Dapagliflozin	**Forxiga®**	Declare-Timi58
Empagliflozin	**Jardiance®**	Empa-Reg
Canagliflozin	**Invokana®**	Canvas / Credence
Ertugliflozin	**Steglatro®**	Vertis-CV

GLP1RA

Molecule	Specialty	CVOT dans le DT2
Exenatide	**Bydureon®**	Exscel
Dulaglutide	**Trulicity®**	Rewind
Lixisenatide	**Lyxumia®**	Elixa
Liraglutide	**Victoza®**	Leader
Semaglutide	**Ozempic®** **Rybelsus ®**	Sustain-6 (Inj) Pioneer-6 (PO)

SGLT2-i, inhibiteur du transporteur 2 lié au sodium-glucose; GLP-1RA, , agoniste du récepteur du peptide-1 de type glucagon; CVOT: essai de résultats cardiovasculaires

1. www.bcfi/cbip.be

AstraZeneca IMPACT Academy

Critères de remboursement

Critères de remboursement des SGLT-2 pour le diabète de type 2

>18 ans

	Jardiance 10 -25	Forxiga 10	Invokana 100 - 300	Steglatro 5 - 15
	1ère demande			
au moins 3 mois avec au moins 1 antidiabétique, dont la metformine	+			
HbA1c entre 7 et 9%	+			
Ne pas associer à incrétine	+			
Ne pas associer ultérieurement DPP4	+			
GFR (ml/min)	**10 mg**: > 30 25 mg: > 60	> 60	**100 mg**: > 30 avec macroA > 45 300 mg: > 60	> 60

+ Formes combinées avec la Metformine: Synjardy, Xigduo, ~~Vokanamet~~, Segluromet
+ Forme combinée avec gliptine: Steglujan

Critères de remboursement des SGLT-2 pour le diabète de type 2

	Jardiance	Forxiga	Invokana	Steglatro
	Prolongation			
HbA1c ≤ 7,5% ou diminution ≥ 0,5 % à partir de la valeur initiale	+ (uniquement 1ère prolongation)			
GFR (ml/min)	**10 mg**: > 30 25 mg: > 60	**> 45**	**100 mg**: > 30 avec macroA > 45 300 mg: > 60	> 60

Critères de remboursement des GLP-1

- **Au moins un antidiabétique dont la metformine pendant au moins 3 mois.**
- **HbA1c est >7,5 %**
- **IMC égal ou supérieur à 30 kg/m2**

Jamais en monothérapie mais en association avec la :

□ metformine

□ metformine et sulfamidé hypoglycémiant

□ metformine et glinide

□ metformine et glitazone

□ metformine et insuline basale

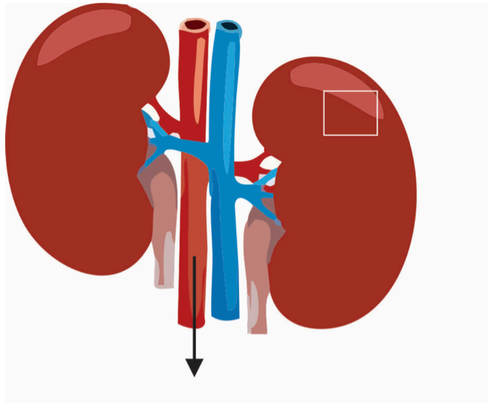
Pas d'association avec: gliptine, gliflozine ou autre incrétinomimétique.

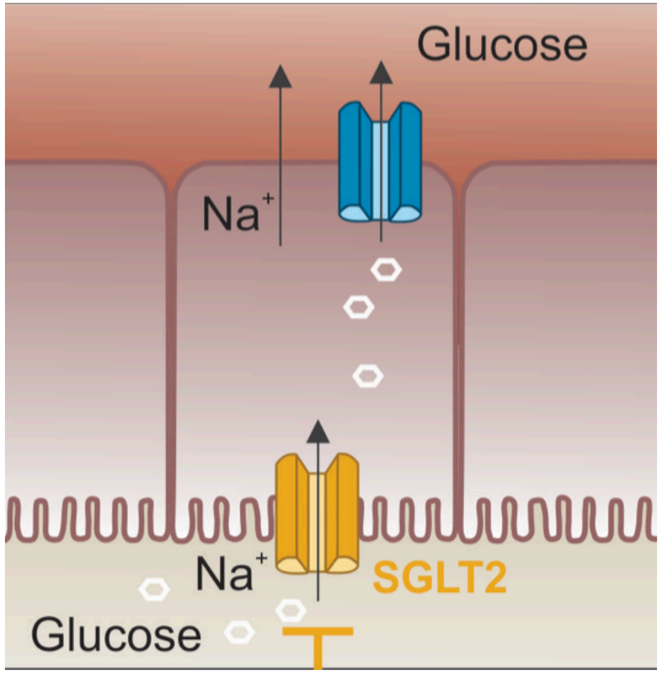
Première prolongation: HbA1c < 7,0 % ou diminution de l'HbA1c > ou = 1,0 % par rapport à la valeur initiale obtenue.

Pas de formulaire à remplir si TDS

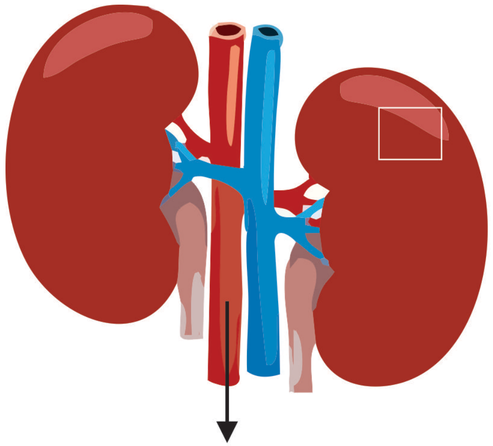
Les inhibiteurs du SGLT-2

Ou gliflozines

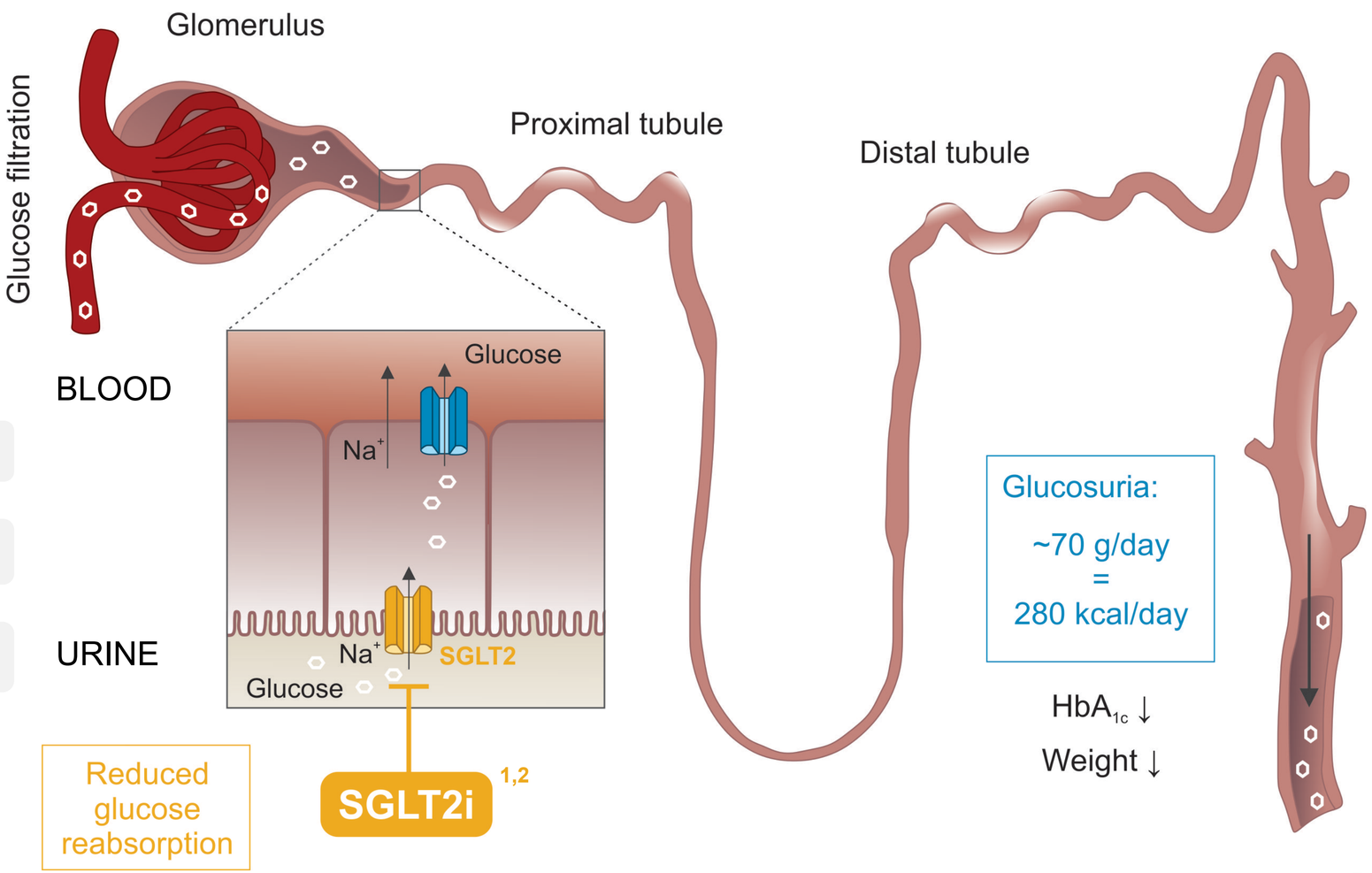




L'inhibition du récepteur SGLT2 entraîne une augmentation de la glucosurie, de la natriurèse et de la diurèse osmotique



- GLUCOSURIA[5]
- NATRIURESIS[3,4]
- OSMOTIC DIURESIS[3,4]



1. SmPC FORXIGA®, latest version. 2. Inzucchi SE et al, Management of Hyperglycemia in Type 2 diabetes 2015: a patient centered approach. Diabetes Care 2015; 38: 140-149; 3. Lytvyn Y et al. Circulation. 2017;136:1643–1658. 4. Verma S et al. JAMA Cardiol. 2017;(9):939-940. 5. Wiviott SD et al. N Engl J Med. 2019;380(4):347-357.

AstraZeneca IMPACT Academy

Les effets métaboliques

- Etudes de phase 2 et 3 :
  - Réduction de l'HbA1c de 0,5 à 0,9%
  - Perte de poids de 2 à 4 kg en moyenne, au dépend de la masse grasse
  - Diminution de la PAS de 4 mm de Hg et de la PAD de 1,6 mm de Hg
  - Augmentation modérée de LDL-C et plus importante du HDL-c.

P Darmon P MmM 2019,13,2 195-209

CLINICAL TRIAL | VOLUME 85, ISSUE 4, P962-971, APRIL 01, 2014

Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control

Donald E. Kohan • Paola Fioretto • Weihua Tang • James F. List

L’effet hypoglycémiant des iSGLT-2 diminue en cas d’altération de la fonction rénale.

Effets secondaires des Gliflozines

Sodium–Glucose Cotransporter Inhibitors: Effects on Renal and Intestinal Glucose Transport : From Bench to Bedside

Mudaliar S et al. *Diabetes Care* 2015; 38: 2344-2353

Infections urinaires (UTI) et génitales (GTI) rapportées dans les études de phase III vs placebo.

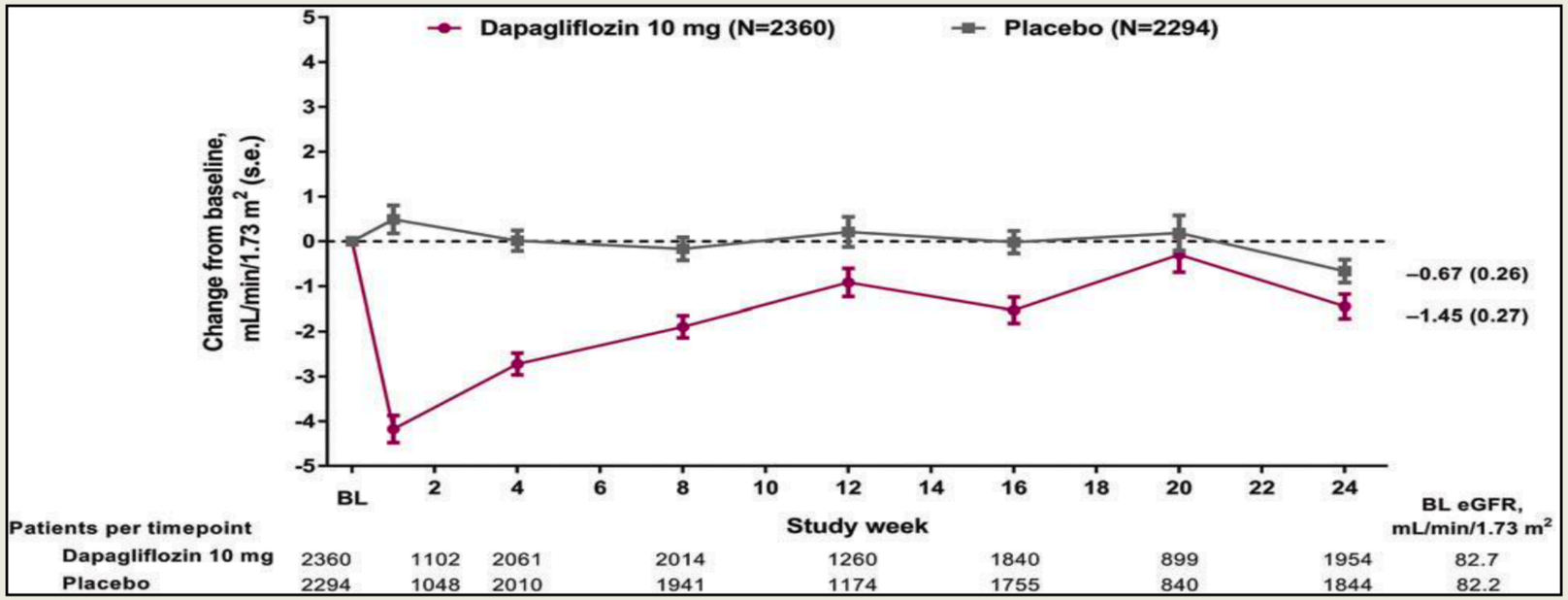
	Canagliflozine (300 mg/j)	Dapagliflozine (10 mg/j)	Empagliflozine (25 mg/j)
UTI	4,3% vs 4,0%	4,3% vs 3,7%	7,7% vs 7,6%
GTI (M)	3,7% vs 0,6%	2,7% vs 0,3%	1,0% vs 0,4%
GTI (F)	11,4% vs 3,2%	4,8% vs 0,9%	6,4% vs 1,5%

Les GTI mycotiques étaient plus fréquentes chez les hommes non-circoncis et chez ceux avec un antécédent de balanite mycotique.

Autres effets 2aires des Gliflozines

- Polyurie, déshydratation, hypotension
  (surtout en début de traitement ou si diabète mal équilibré).

- Lié à la diurèse osmotique de la glycosurie et la natriurie



Jabbour et al Diabetes Obes Metab. 2017;1–9.

Rare: **acidocétose euglycémique**

- Risque majoré chez patients insulino-dépendants (type 1 ou type 2 très anciens), indication retirée

Empagliflozin as Adjunctive to Insulin Therapy in Type 1 Diabetes: The EASE Trials

https://doi.org/10.2337/dc18-1749

Julio Rosenstock,[1] Jan Marquard,[2] Lori M. Laffel,[3] Dietmar Neubacher,[4] Stefan Kaspers,[2] David Z. Cherney,[5] Bernard Zinman,[6] Jay S. Skyler,[7] Jyothis George,[9] Nima Soleymanlou,[8] and Bruce A. Perkins[6]

- acidocétose avec hyperglycémie MODEREE (glucosurie ++)
- Facteurs de risque: déshydratation, alcool, jeûne prolongé
- **Contre-indiqué dans le diabète de type 1** (et par extension chez les insulino-dépendants au sens large) - en cas de doute: doser C-peptide

Risque de fracture - d’amputaion

Etude CANVAS (canagliflozine, Invokana)

- Risque d’amputaion (orteils, métatarses):
  - Un peu plus de cas que dans le groupe placebo
  - Risque le plus élevé si antécédent d’amputation ou de maladie artérielle significative
- Risque de fracture
  - Majoré dans l’étude CANVAS
  - Non confirmé dans CANVAS-R
  - En surveillance particulière
  - ! Patients ostéoporotiques/gériatriques

Eviter Invokana si:

Antécédent d’ischémie périphérique ou amputation
Antécédent de fracture ostéoporotique ou ostéoporose avérée

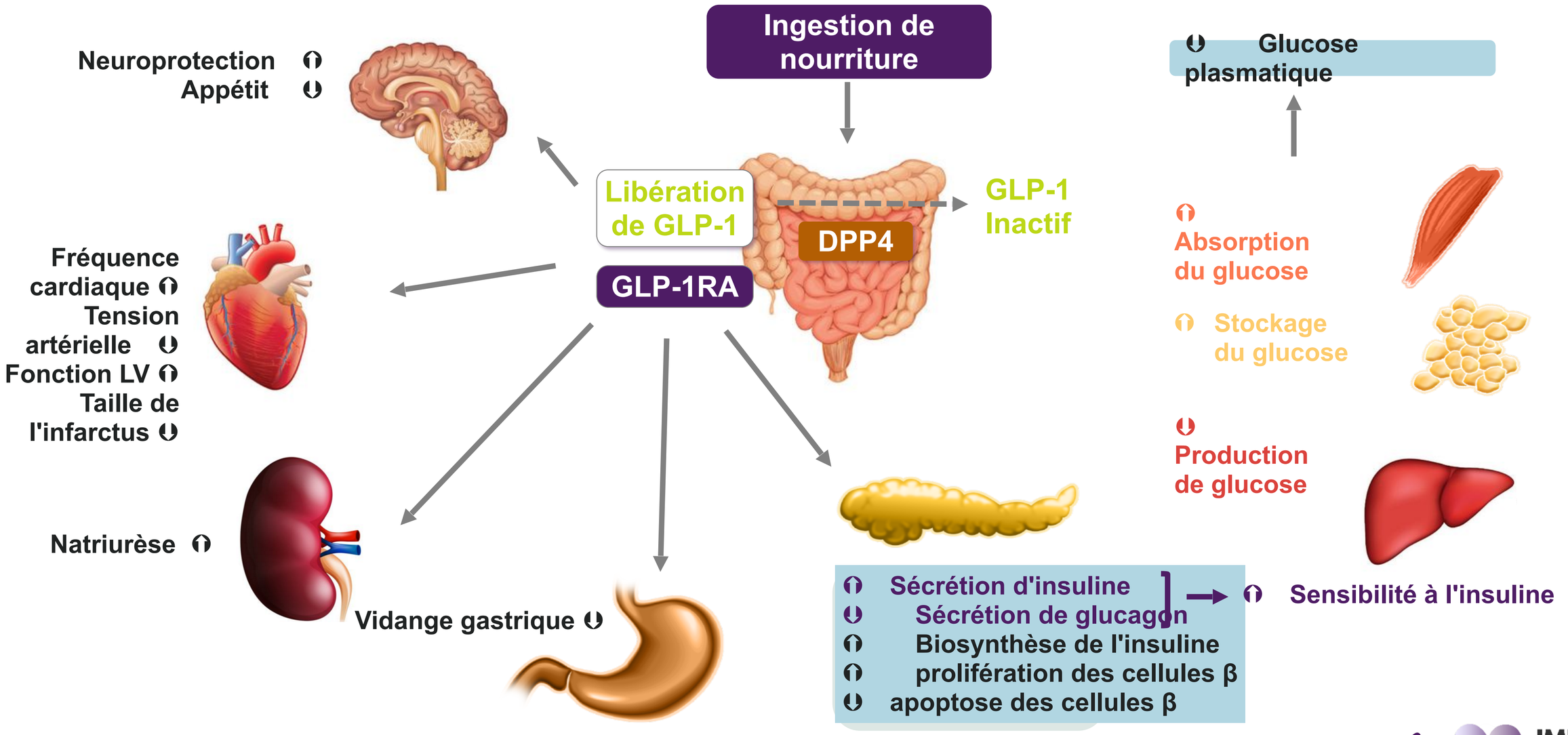
Résumé: caractéristiques des SGLT-2 chez le patient diabétique de type 2

- Efficacité anti-diabétique intermédiaire (diminue en cas d'IRC)
- Effet métabolique global favorable
- Bien toléré (pas d'hypoglycémies) - infections génito-urinaires
- Prise orale
- **Néphro-protection** (diminue la progression de l'IRC et réduit l'albuminurie) (chez patients avec ou sans atcd CV)
- **Réduction du risque d'insuffisance cardiaque** (chez patient avec ou sans atcd CV)
- **Réduction du risque cardio-vasculaire global**
- Adapté à beaucoup de patients diabétiques, indépendamment de l'ancienneté du diabète (à l'exception des insulino-dépendants)

Les analogues du récepteurs du GLP-1

Ou Incrétines

La stimulation du récepteur GLP1 entraîne une augmentation de la libération d'insuline et une réduction de la réponse à la libération de glucagon



1. Drucker DJ et al. Diabetes. 2015;64:317-326; 2. Campbell JE et al. Cell Metab. 2013;17:819-837; 3. Baggio LL et al. Gastroenterology. 2007;132:2131-2157; 4. Ussher JR et al. Circ Res. 2014;114:1788-1803; 5. Hinnen et al. Diabetes spectrum 2017; 30(3):202-210

AstraZeneca
IMPACT Academy

Les agonistes du Récepteur GLP-1

- **Exenatide**
  - Byetta® (Af, Stylo 5 µg ou 10 µg – s.c. 2x/jour)
  - Bydureon® (Af, Stylo 2 mg – s.c. 1x/semaine)
- **Liraglutide**
  - Victoza® (Af, Stylo 0.6 mg à 1.8 mg – s.c. 1x/jour)
  - Xultophy® (Af, premix avec insuline, 16 à 50U 1x/jour)
  - Saxenda® (Af, Stylo 0.6 mg à 3.0 mg – s.c. 1x/jour) Traitement Obésité
- **Lixisénatide**
  - Lyxumia® (Af, Stylo 10 µg ou 20 µg – s.c. 1x/jour)
- **Dulaglutide**
  - Trulicity® (Af, Stylo 0,75 mg ou 1,5 mg – s.c. 1x/semaine)
- **Semaglutide**
  - Ozempic® (Af, Stylo 0,25 mg, 0;50 mg et 1,0 mg – s.c. 1x/semaine)

  Rybelsus (Af cp 3 mg, 7 mg 14 mg, oral 1x/J)

- Courte durée d'action
- Longue durée d'action
- Très longue durée d'action

Bénéfice CV prouvé

SC

ORAL

5 ou 10 mcg 2x/J

2x/jour

2 mg 1x/sem

0,6 à 1,8 mg 1x/J

1x/jour

0,75-1,5 mg
1x/sem

10 ou 20 mcg 1x/J

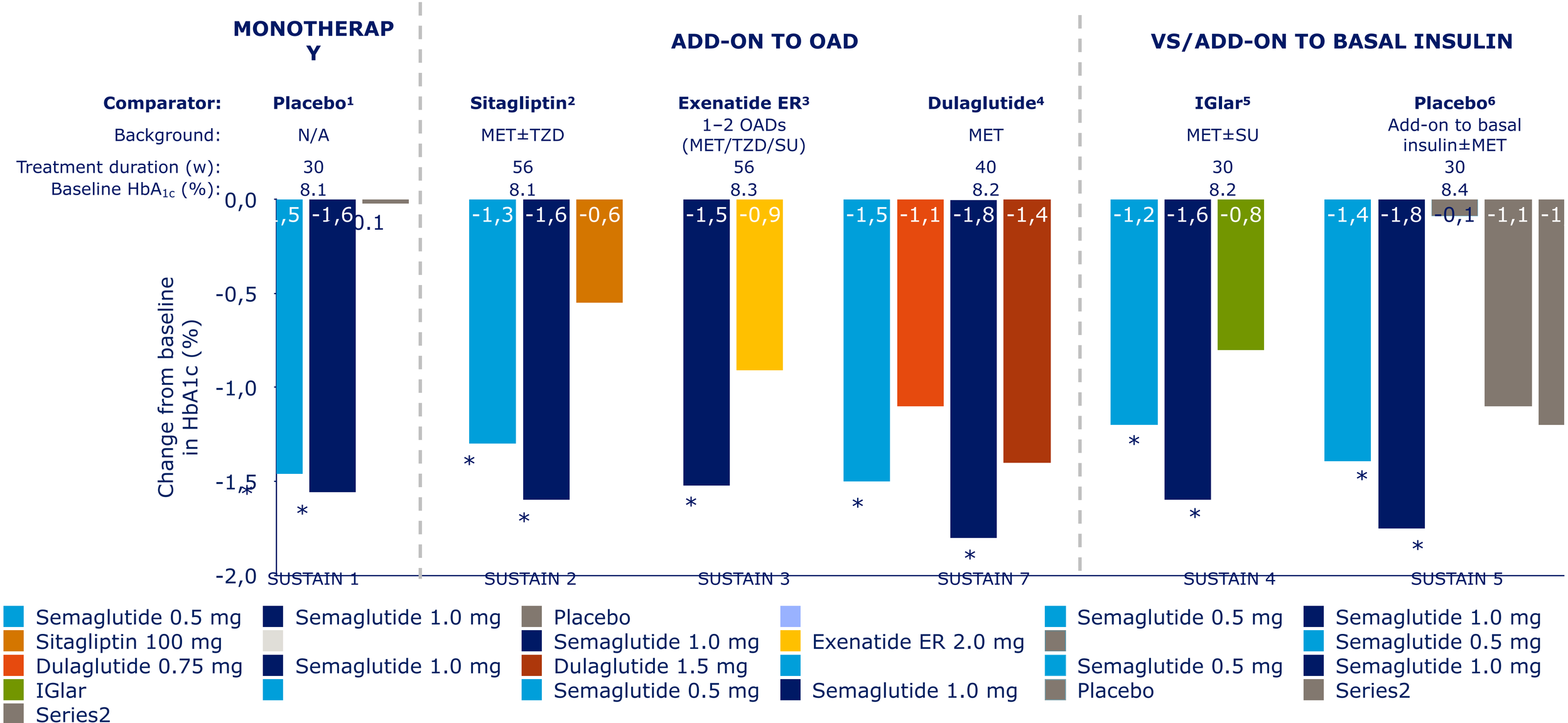
1x/J

0,25-0,5-1 mg
1x/sem

3, 7 ou 14 mg 1x/J

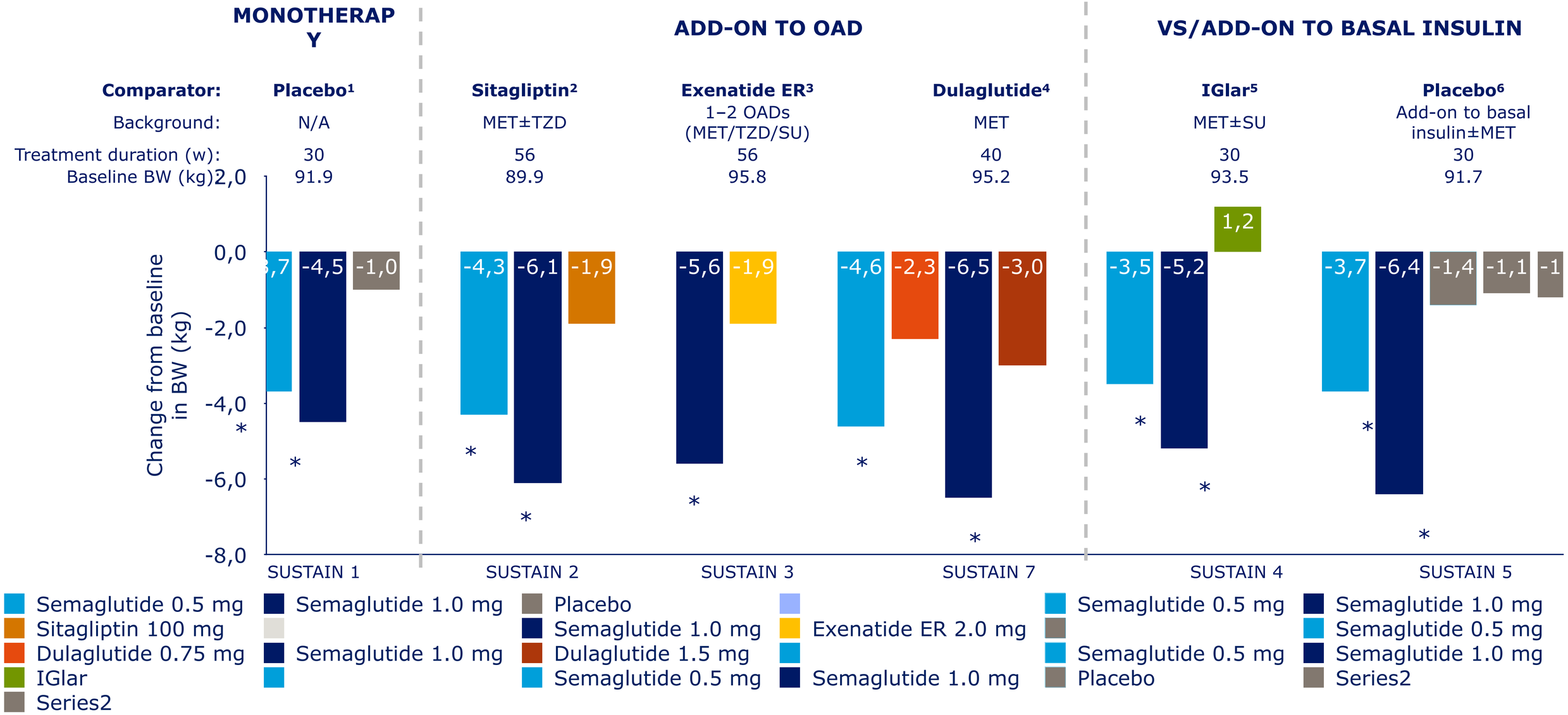
Change in HbA_{1c}

SUSTAIN 1–5 and 7



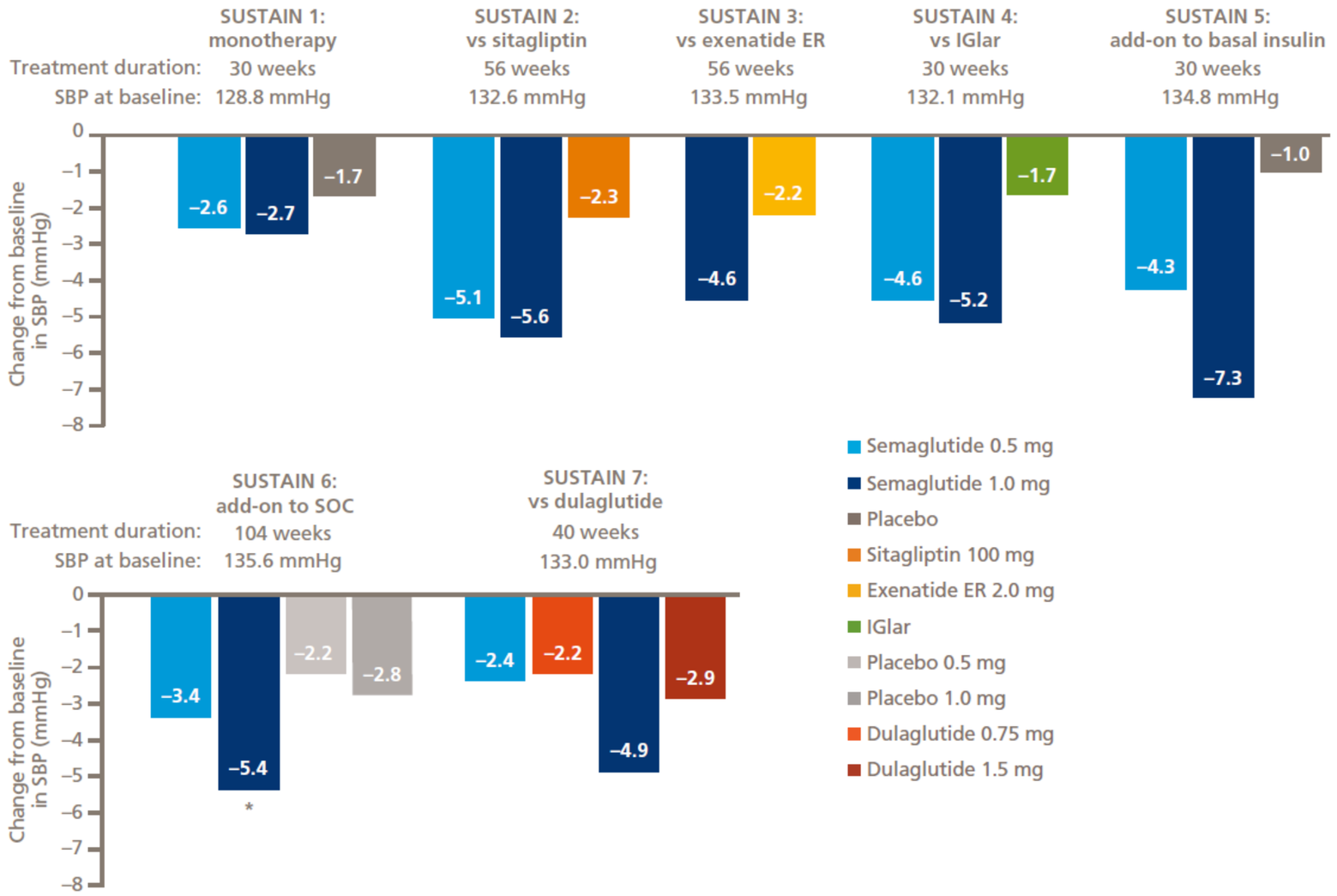
Change in body weight

SUSTAIN 1–5 and 7



Change in systolic blood pressure

SUSTAIN 1–5 and 7



*p<0.05 vs comparator; Exenatide ER, exenatide extended release; IGlar, insulin glargine; MET, metformin; N/A, not applicable; OAD, oral antidiabetic drug; SU, sulphonylurea; TZD, thiazolidinedione; w, weeks; WL, weight loss. 1. Sorli C et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:251–60; 2. Ahrén B et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:341–54; 3. Ahmann AJ et al. *Diabetes Care* 2018;41:258–66; 4. Pratley RE et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:275–86; 5. Aroda VR et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:355–66; 6. Rodbard HW et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:2291–301; 7. Rodbard H et al. Presented at the 77th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, 9–13 June 2017, San Diego, CA, USA. Poster Number 1124-P; 8. Novo Nordisk. Data of file.

Effets secondaires des GLP-1

Etude REWIND (dulaglutide)

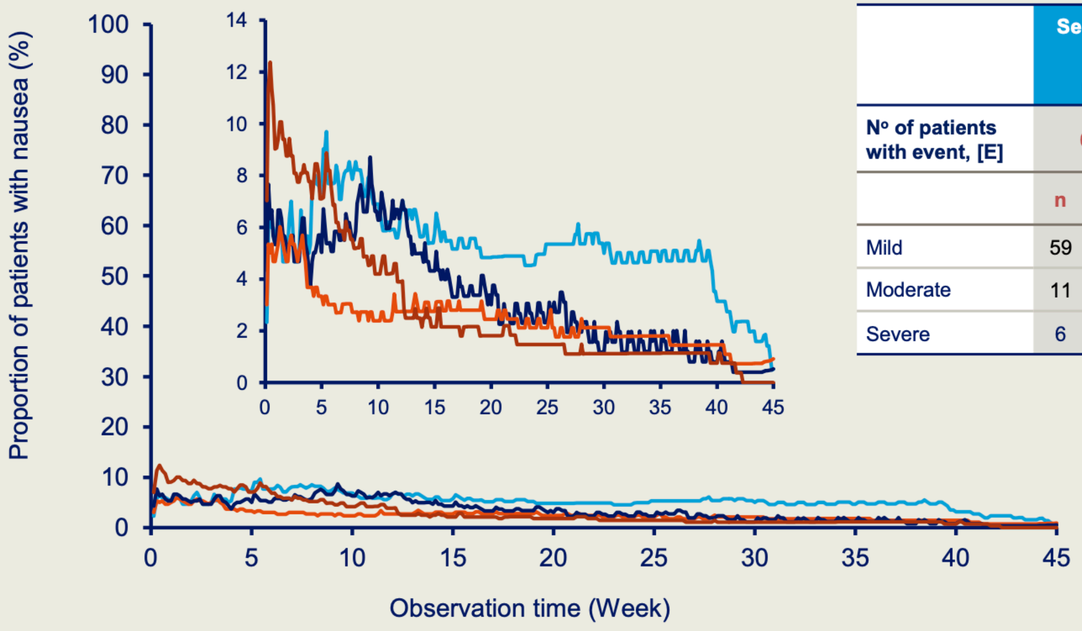
Adverse Events of Special Interest (cont.)

Adverse Event	Dulaglutide n=4949	Placebo n=4952	*P*-Value
Serious hepatic event (%)	0.5	0.8	.057
Serious renal/urinary event (%)	1.7	1.9	.46
Immune reactions (%)	0.2	0.4	.022
Serious GI event (%)	2.4	2.4	.87
SVT/CV conduction disorders (%)	4.4	3.9	.26
Severe hypoglycaemia (%)	1.3	1.5	.38
Gastrointestinal disorders (%)*	*47.4*	*34.1*	*<.0001*

*adverse events that occurred in more than 5% of participants were diarrhea, nausea, constipation, and vomiting

GLP-1: effets secondaires digestifs

Nausées



	Semaglutide 0.5 mg (n=301)			Dulaglutide 0.75 mg (n=299)			Semaglutide 1.0 mg (n=300)			Dulaglutide 1.5 mg (n=299)		
Nº of patients with event, [E]	68 [145]			39 [66]			63 [192]			60 [108]		
	n	E	(E%)	n	E	(E%)	n	E	(E%)	n	E	(E%)
Mild	59	127	(87.6)	34	60	(90.9)	51	147	(76.6)	48	84	(77.8)
Moderate	11	12	(8.3)	6	6	(9.1)	22	42	(21.9)	16	21	(19.4)
Severe	6	6	(4.1)	0			3	3	(1.6)	3	3	(2.8)

Semaglutide 0.5 mg — Dulaglutide 0.75 mg — Semaglutide 1.0 mg — Dulaglutide 1.5 mg

Adapted from Figure S7.
Adverse events include events that had an onset, or increase in severity, shown from first exposure to the planned follow-up visit scheduled 5 weeks (+7-day visit window) after the end of treatment visit at week 40 (on-treatment data). Severity of adverse events was defined as follows: mild (transient symptoms, no interference with patient's daily activities); moderate (marked symptoms, moderate interference with patient's daily activities); severe (considerable interference with patient's daily activities, unacceptable).
E, number of events; E%, proportion of events (mild/moderate/severe); n, number of patients.

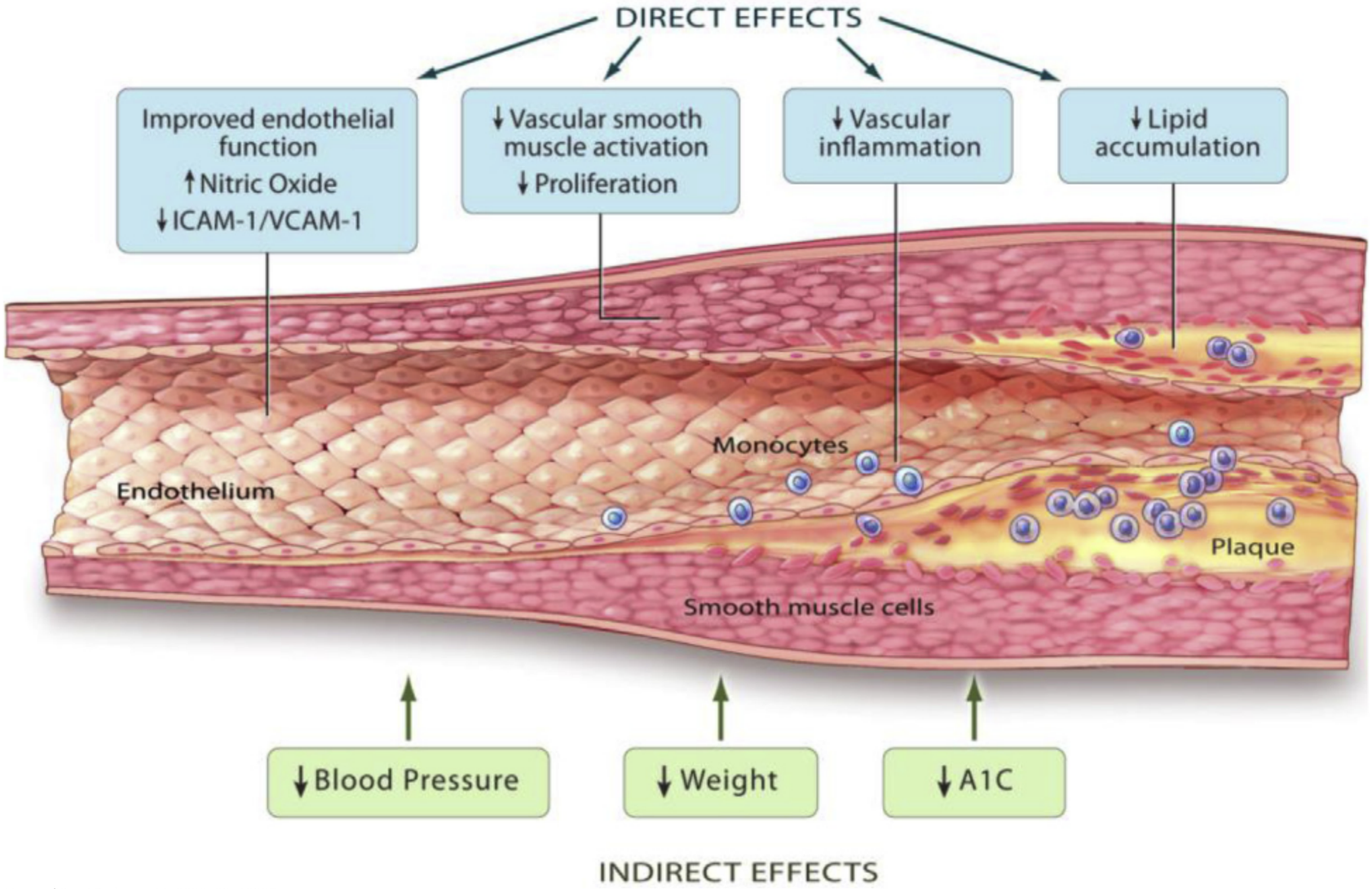
Effets secondaires des GLP-1

Etude REWIND (dulaglutide)

Adverse Event	Dulaglutide n=4949	Placebo n=4952	*P*-Value
First study drug stopping (%)	42.3	43.8	.49
Acute pancreatitis (%)	0.5	0.3	.10
Based on imaging and enzymes (%)	0.1	0.1	.71
Any cancer (%)	7.1	7.0	.98
MTC or C-cell hyperplasia*	1	0	.32
Thyroid cancer (%)	0.1	0.1	.21
Pancreatic cancer (%)	0.4	0.2	.22

*There were no cases of medullary thyroid carcinoma (MTC)

Mechanisms whereby GLP-1 analogues modify the risk of cardiovascular outcomes



Less atherosclerotic / ischemic events

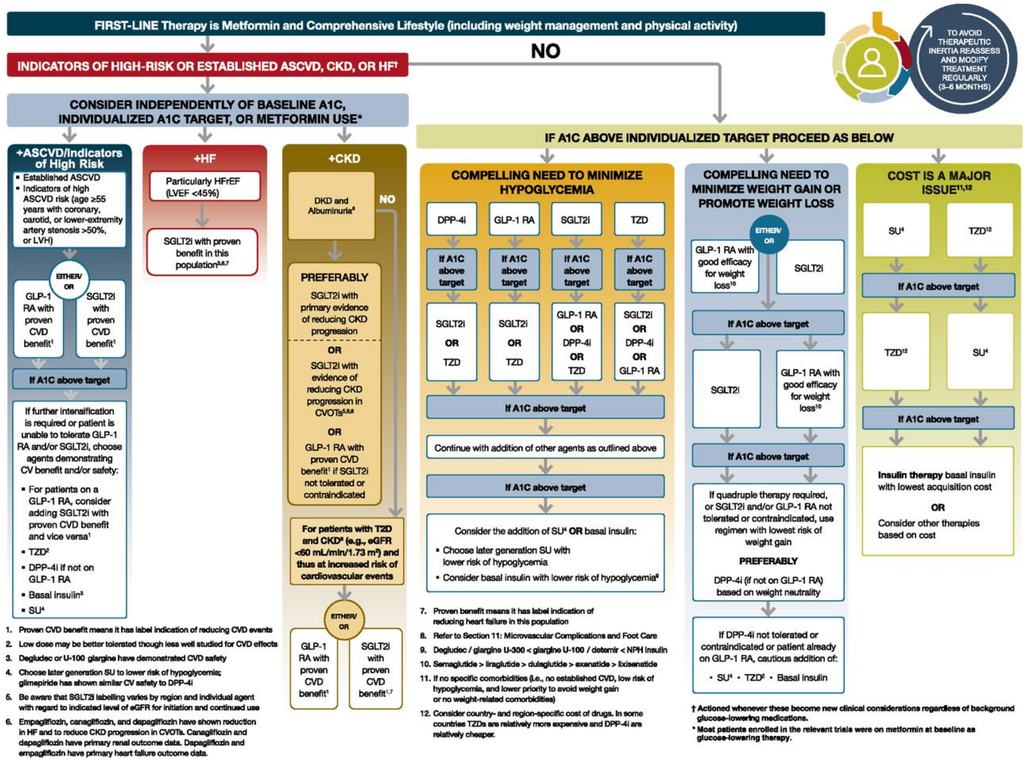
A. Sharma, S. Verma / Can J Diabetes 44 (2020) 93e10295
A1C,glycated hemoglobin;ICAM-1, intercellular adhesionmolecule 1;VCAM-1, vascular cell adhesion molecule 1

Caractéristiques des analogues GLP-1

- Efficacité élevée (chute HbA1c parfois >1,5%)
- Faible risque d'hypoglycémie
- Perte de poids (2,5 à 5 kg)
- ES: gastro-intestinaux, majoritairement temporaires
- CI: gastroparésie
- Insuffisance rénale: GFR > 15, sans adaptation de la dose
- **Réduction du risque cardio-vasculaire (patients avec ou sans ATCD)**
- Sécurité voir protection rénale?

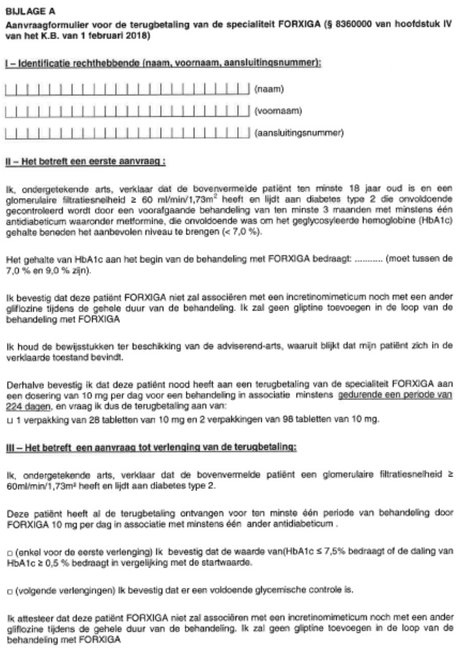
Recommandations pratiques pour le traitement des patients atteints de diabète de type 2

Les lignes directrices de l'ADA encouragent une approche multifactorielle du DT2[1]



+

Modalités de remboursement en Belgique[2]



BIJLAGE A

Aanvraagformulier voor de terugbetaling van de specialiteit FORXIGA (§ 8360000 van hoofdstuk IV van het K.B. van 1 februari 2018)

I – Identificatie rechthebbende (naam, voornaam, aansluitingsnummer):

| | | |

Préférences et priorités des patients et des cliniciens pour envisager un SGLT2i par rapport à un GLP-1RA

Selon les lignes directives du consensus d'experts 2020 (ACC - American College of Cardiology)[1]

Préférence ou priorité (du patient ou du médecin)	Pensez à utiliser d'abord un SGLT2i	Pensez à utiliser d'abord un GLP1-RA
Prévention de l'insuffisance cardiaque	+++	
Prévention de la progression des maladies rénales	+++	+
Prévention de MACE	+++	+++
Perte de poids	+	+++
Considérations qui peuvent conduire à l'utilisation d'une classe alternative	• Fonction rénale sévèrement réduite*§ • Antécédents d'amputation, de maladie artérielle périphérique sévère ou d'ulcères du pied diabétique (attention à la canagliflozine) • Antécédents de candidose génitale récurrente • Antécédents d'acidocétose diabétique • Antécédents de fractures (attention à la canagliflozine) • La patiente envisage une grossesse • La patiente est en train d'allaiter	• Nausées persistantes, malgré des informations nutritionnelles appropriées et de faibles doses • Antécédents de gastroparésie • Maladie de la vésicule biliaire active • Antécédents de MEN2 ou de cancer médullaire de la thyroïde • Antécédents de rétinopathie proliférative (prudence avec le semaglutide ou le dulaglutide) • La patiente envisage une grossesse • La patiente est en train d'allaiter

GLP-1RA, agoniste du récepteur du peptide-1 de type glucagon; SGLT-2i, inhibiteur du transporteur 2 lié au sodium-glucose; MACE: événements cardiaques indésirables majeurs (AVC, infarctus du myocarde, mortalité CV); MEN2 néoplasie multiple-endocrine de type 2; *eGFR <45 ml/min/1.73 m² is momenteel een waarschuwing vanwege een afname van de glycemische werkzaamheid (niet vanwege de veiligheid). Het gebruik van canagliflozine is toegestaan tot een eGFR 30 ml/min/1.73 m². Gebruik klinische oordeelsvorming bij het starten van een SGLT2-remmer bij een patiënt die een ACE-remmer of ARB gaat starten of omhoog titreren als de nierfunctie van de patiënt verminderd is. 1. Adapted from Das et al. 2020. J Am Coll Cardiol. 2020 Sep, 76 (9) 1117-1145.

AstraZeneca IMPACT Academy

CONCLUSION

Réduction du risque cardio-rénal des patients diabétiques de type 2

- Approche multifactorielle
- Utilisation nettement élargie des classes avec bénéfice cardio-V ou rénal
  - GLP-1
  - SGLT-2
- Critères de remboursement présents mais permettent de faire bénéficier à une majorité de patients assez rapidement d’une classe intéressante.
- Réévaluer au moins annuellement le traitement antidiabétique, pour l’adapter en fonction de nouveaux évènements, de nouvelles données ou de nouveaux critères de remboursement.