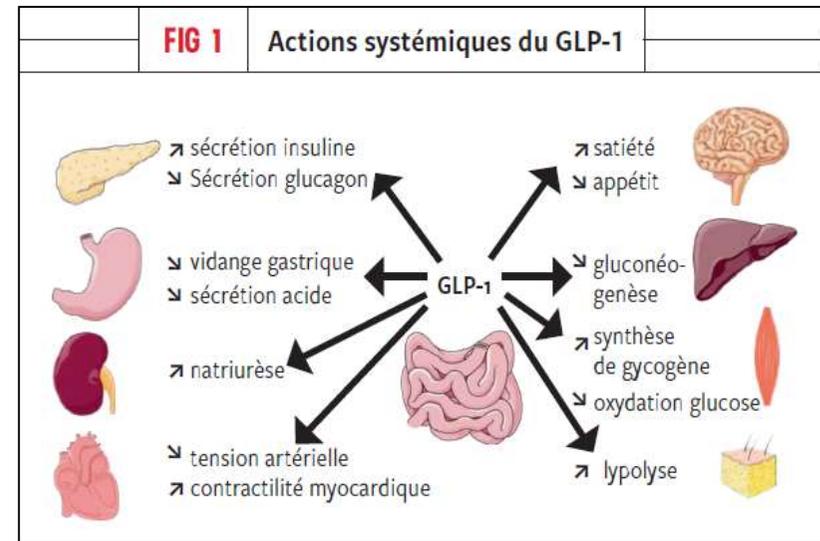
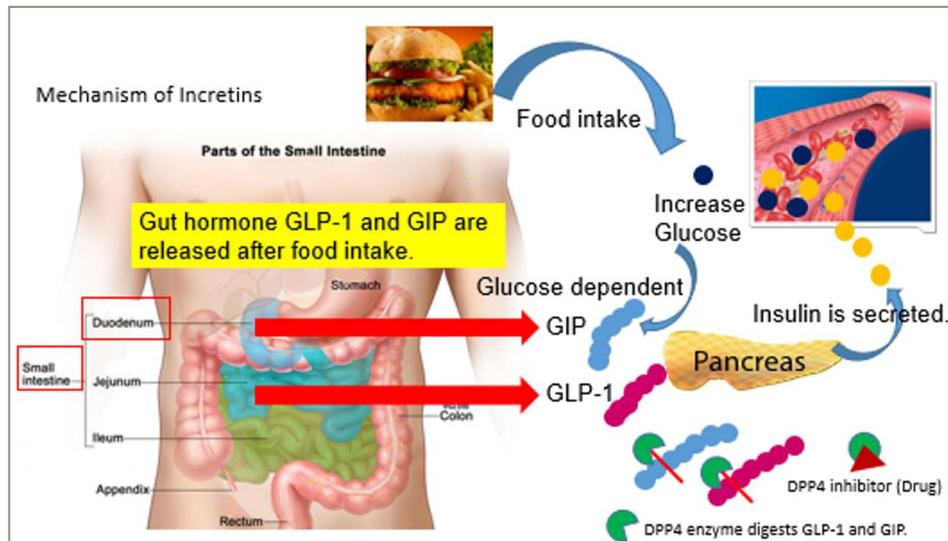


ANALOGUES DU GLP-1 EN 2023. POUR QUI ET COMMENT?

PD DR KARIM GARIANI

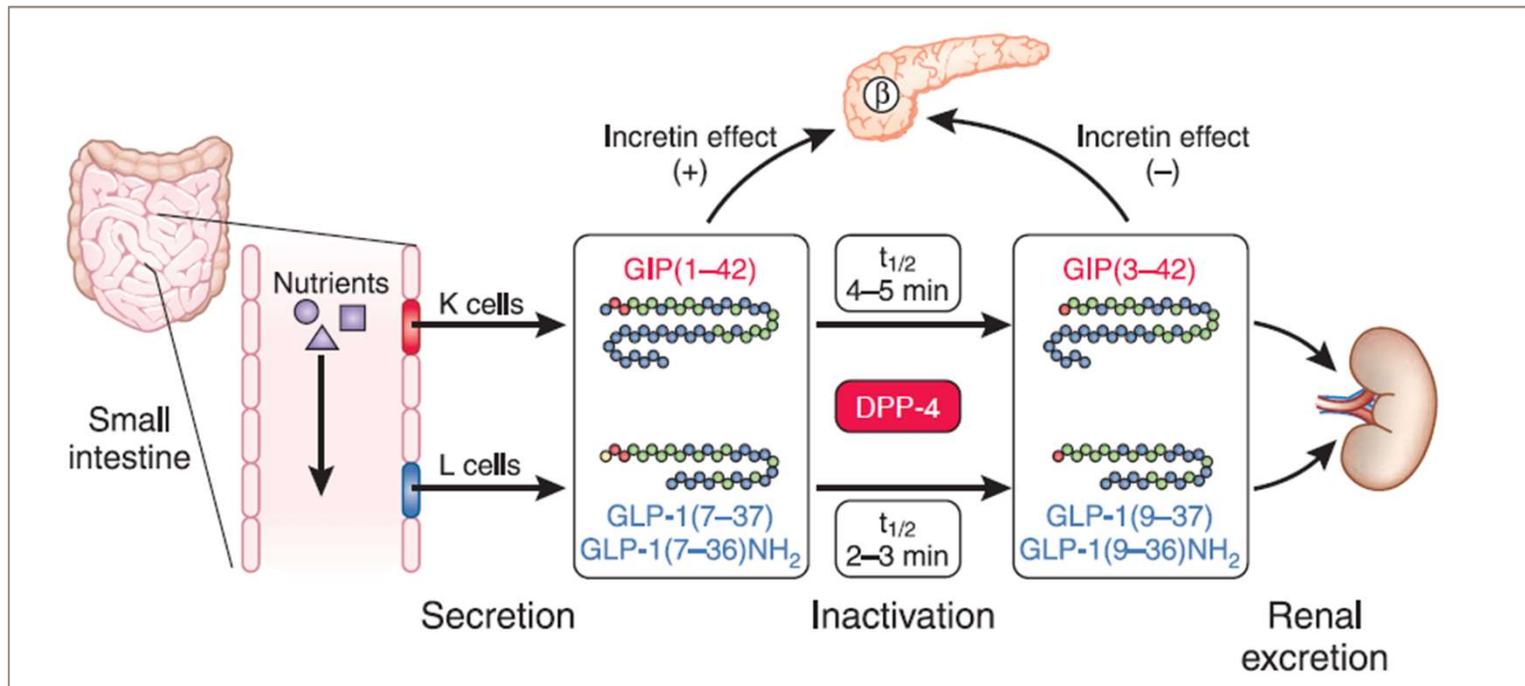
**MÉDECIN SPÉC. EN ENDOCRINOLOGIE-DIABÉTOLOGIE
ET EN MÉDECINE INTERNE GÉNÉRALE,
RESPONSABLE UNITÉ DIABÉTOLOGIE, HUG**

Mécanismes GLP-1 RA



Rev Med Suisse 2019; 15: 1117-23

Mécanismes GLP-1 RA



Yabe et al. Progress in Bio and Mol Biology

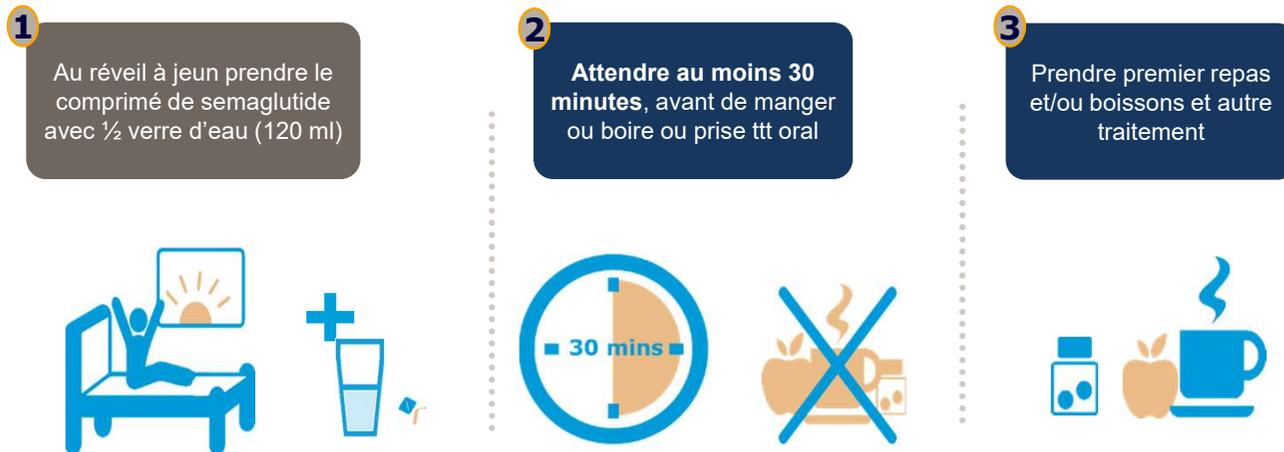
Les GLP-1 RA à disposition



Dosage GLP-1

Molécule	Nom commercial	Fréquence d'administration	Dosage	Forme combinée avec l'insuline disponible
Exénatide	Byetta	60 minutes avant chaque repas	5 µg avant chaque repas puis augmenter éventuellement à 10 µg	Non
Lixisénatide	Lyxumia	1x/jour	10 µg/jour puis après 14 jours augmenter à 20 µg par jour	Oui Suliqua Lixisénatide et insuline glargine Suliqua 100/50 et 100/33
Liraglutide	Victoza	1x/jour	0,6 mg par jour puis augmenter après 1 semaine à 1,2 mg par jour puis à 1,8 mg par jour si bonne tolérance et objectif glycémique non atteint	Oui Xultophy Liraglutide et insuline Degludec (Tresiba)
Dulaglutide	Trulicity	1x/semaine	0,75 mg par semaine, puis augmenter à 1,5 mg/semaine si bonne tolérance et objectif glycémique non atteint	Non
Semaglutide	Ozempic	1x/semaine	0,25 mg 1x/semaine pdt 4 semaines puis augmenter à 0,5 mg pendant 4 semaines, puis augmenter à 1 mg si bonne tolérance et objectif glycémique non atteint	Non
Exénatide LAR	Bydureon	1x/semaine	2 mg 1x/semaine	Non

Semaglutide oral

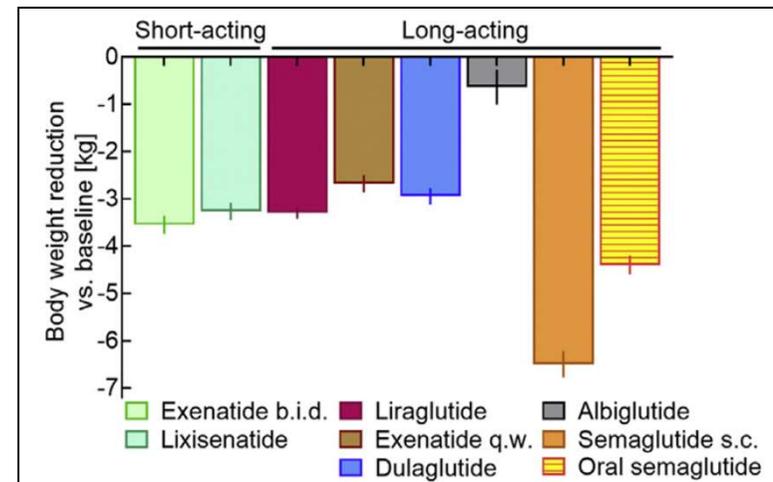
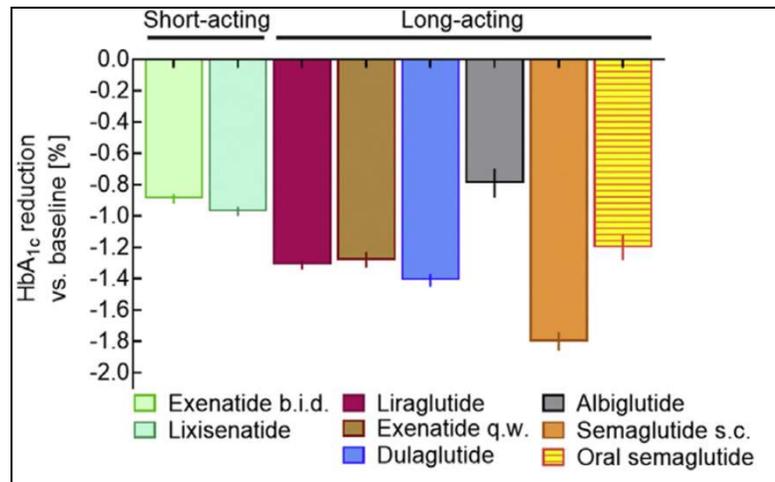


La dose initiale de **Rybelsus** est de **3 mg** 1x/jour.

Après 4 semaines, la dose devra être augmentée à **7 mg** 1x/jour.

Après 4 semaines supplémentaires la dose peut être augmentée à une maximale de **14 mg** 1x/jour

Effet sur le poids et HbA1c



Nauck M et al. Molecular Metabolism 2020

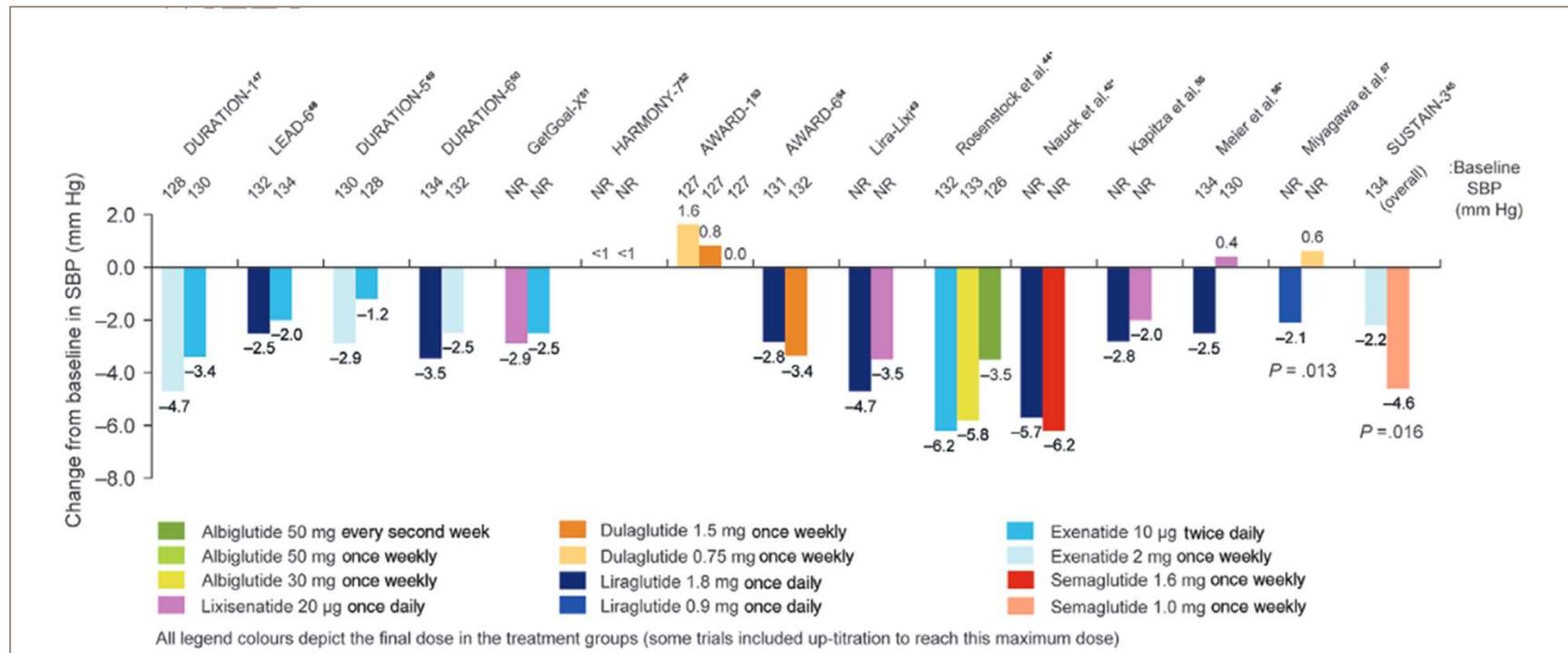
Etude de sécurités CV avec les GLP-1 RA

Uniquement AR GLP-1 humain					Durée d'étude (années)
	MACE	Décès CV	Apoplexie	Mortalité globale	
LEADER Liraglutide	0.87 (0.78, 0.99) NNT 53	0.78 (0.66, 0.93) NNT 77	0.86 (0.71 1.06)	0.85 (0.74, 0.97) NNT 71	3.8
SUSTAIN Sémaglutide	0.74 (0.58, 0.95) NNT 30	0.98 (0.65 1.48)	0.61 (0.38 0.99) NNT 91	1.05 (0.74, 1.50)	2.1
REWIND Dulaglutide	0.88 (0.79, 0.99) NNT 71	0.91 (0.78 1.06)	0.76 (0.62 0.94) NNT 111	0.90 (0.80 1.01)	5.4
PIONEER Sémaglutide oral	0.79 (0.57, 1.11)	0.49 (0.27, 0.92) NNT 100	0.74 (0.35 1.57)	0.51 (0.31, 0.84) NNT 71	1.3

Schneider et al. FMS 2021

Les CVOTs des AR-GLP-1 ne sont comparables que dans une mesure limitée en raison de différences dans la conception de l'étude, la population de patients et les principaux critères d'inclusion/exclusion.

Effet sur la tension artérielle

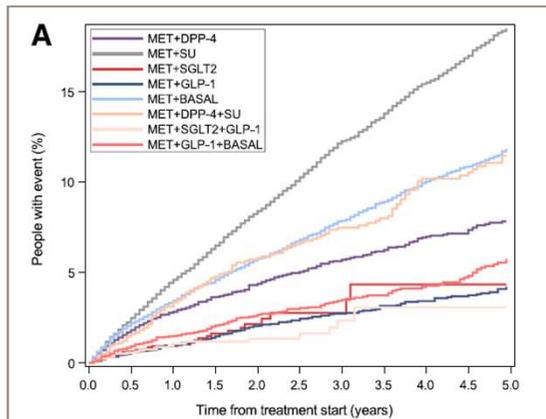


Dalsgaard et al. Diabetes Obesity Metabolism 2018

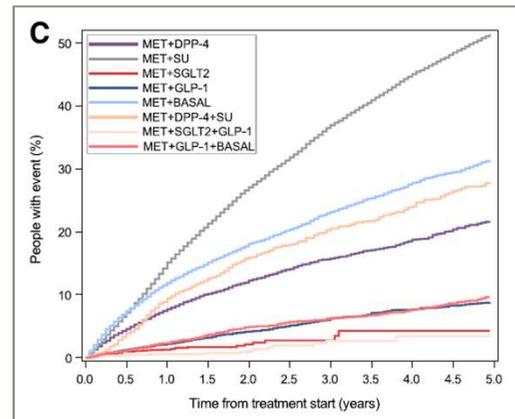
Combinaison iSGLT2 et GLP-1 RA

Analyses de données de 66 807 patients
avec DT2 au Danemark

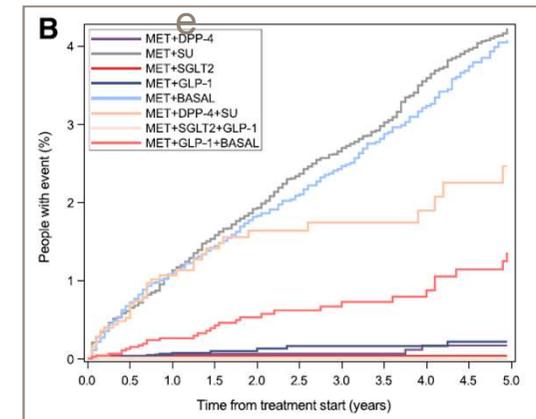
Evénement CV



Mortalité



Hypoglycémie

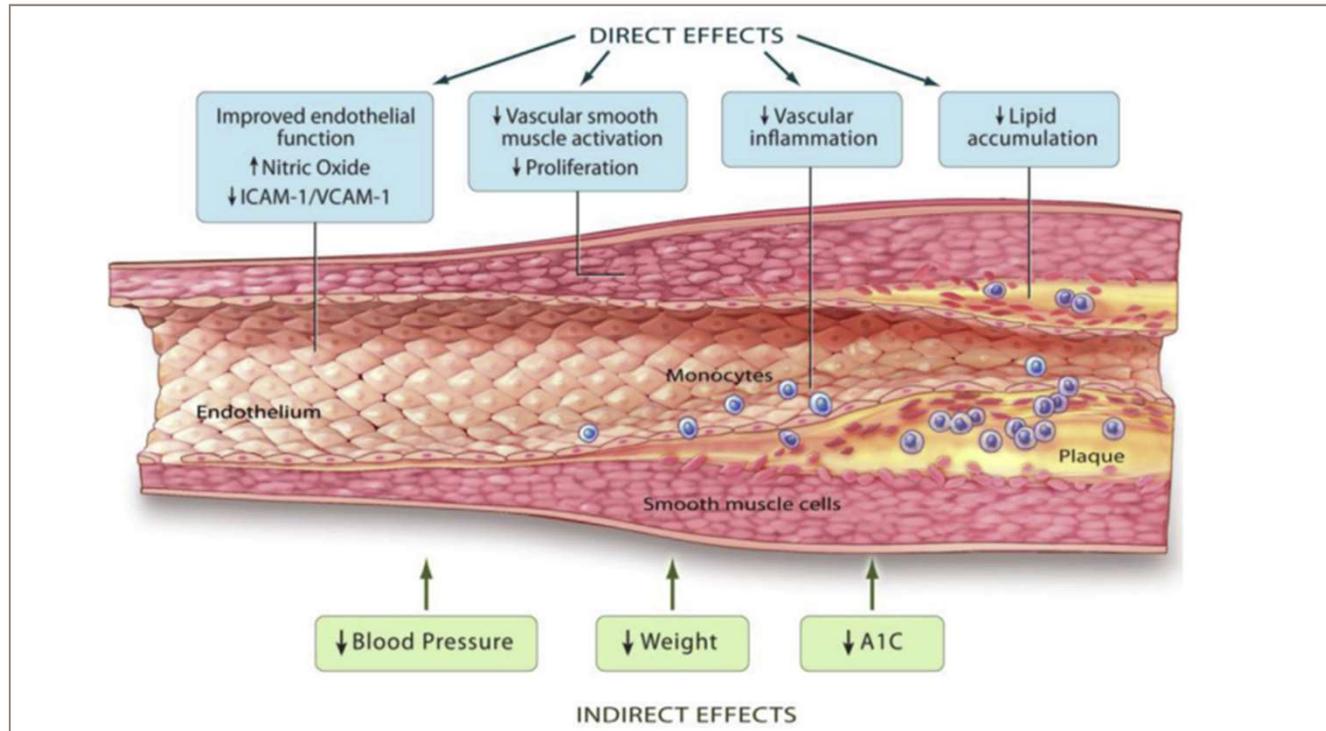


**Réduction événements CV, mortalité et hypoglycémie
avec Metformine en association avec iSGLT-2 et/ou GLP-1 RA**

Diabetes Care 2020

LINDE
TILLEULS ACADEMY

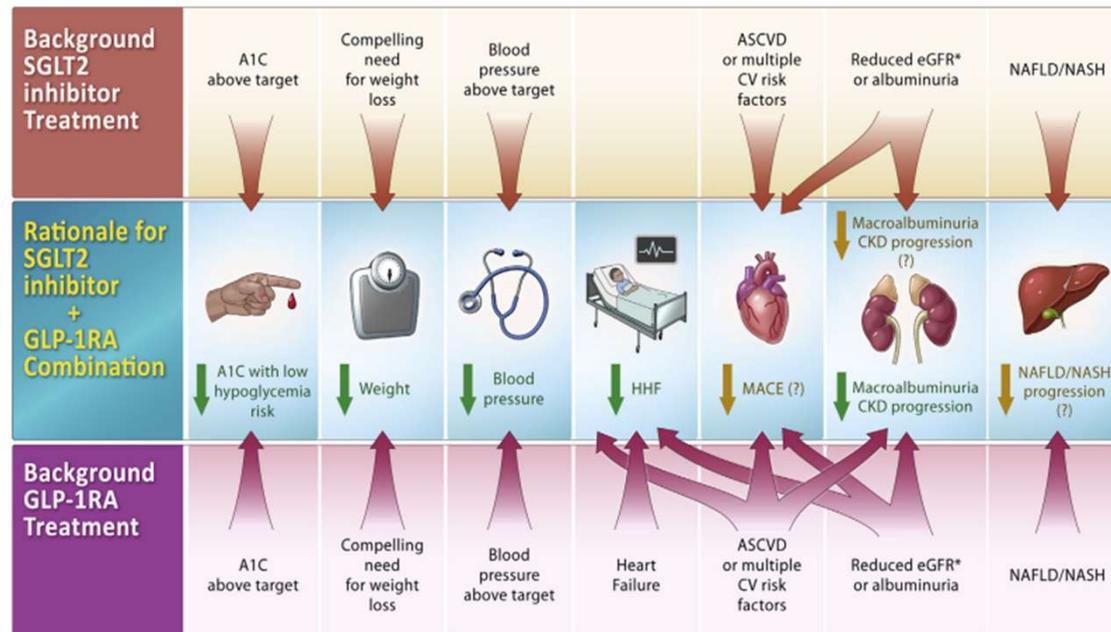
Mécanismes protection CV GLP-1 RA



Sharma et al. Can Diabetes Journal 2019

LINDE
TILLEULS **ACADEMY**

Rationnel pour la combinaison GLP-1 RA et iSGLT2

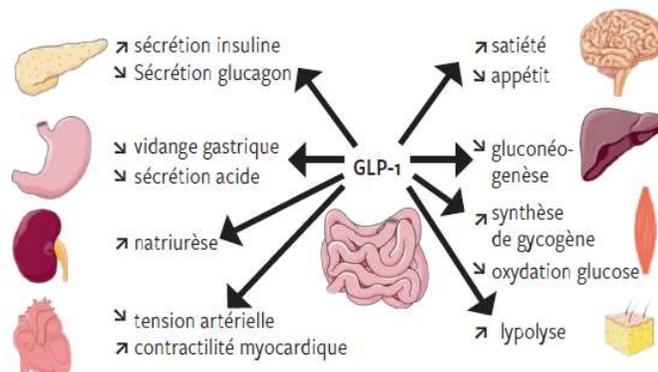


Goldenberg et al. 2021

Agonistes du récepteur du GLP-1

- **Exenatide** (Byetta) : 5-10 µg 2x/j
- **Lixisénatide** (Lyxumia) : 10-20 µg 1x/j
- **Liraglutide** (Victoza) : 0.6, 1.2 ou 1.8 mg 1x/j (titration)
- **Exenatide LAR** (Bydureon) : 2 mg 1x/sem
- **Dulaglutide** (Trulicity) : 0.75 ou 1.5 mg 1x/sem
- **Semaglutide** (Ozempic) : 0.25, 0.5 (titration) puis 0.5-1.0 mg 1x/sem
- **Semaglutide oral** (Rybelsus) : 3, 7 (titration) puis 7 ou 14 mg/j

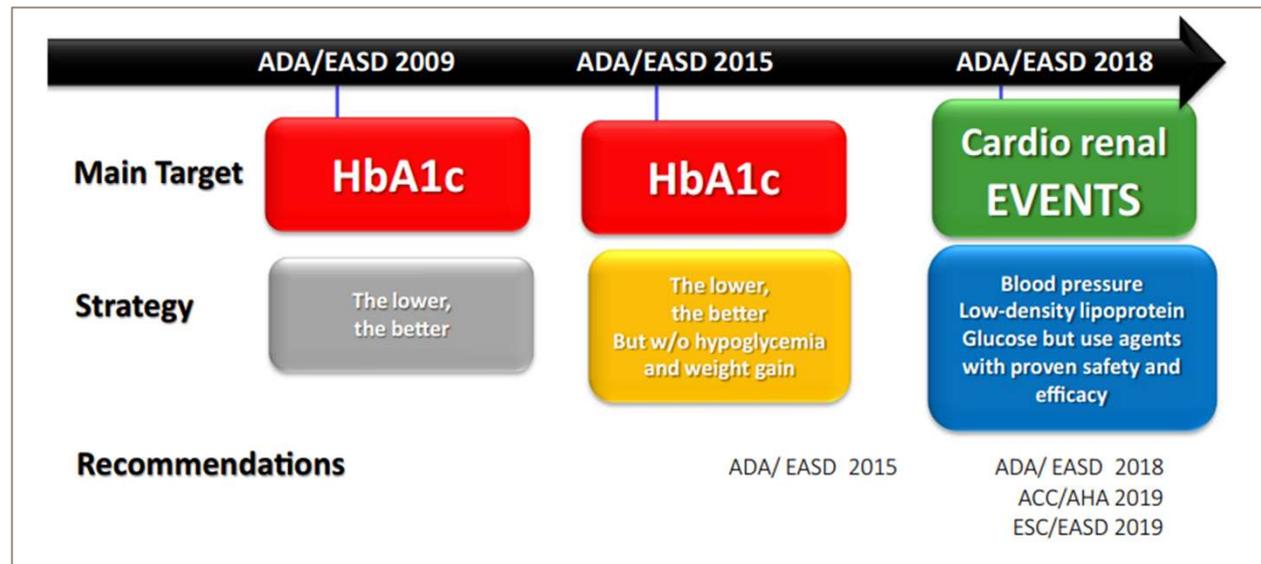
FIG 1 Actions systémiques du GLP-1



Rev Med Suisse¹³ 2019; 15: 1117-23

Changement de paradigme

- Changement de concept de la traditionnelle approche glucocentrique vers une approche centrée sur les aspects cardio-rénaux



Jacobs et al. Drugs 2021

Tolérance et tachyphylaxie des GLP-1 RA

ORIGINAL ARTICLE

Rapid Tachyphylaxis of the Glucagon-Like Peptide 1–Induced Deceleration of Gastric Emptying in Humans

Michael A. Nauck,¹ Guido Kemmeries,² Jens J. Holst,³ and Juris J. Meier⁴

DIABETES, VOL. 60, MAY 2011

Tolerance develops toward GLP-1 receptor agonists' glucose-lowering effect in mice

Tuuli Sedman^{a,b,c}, Maarja Krass^{a,b}, Kertu Rünkorg^{a,b}, Eero Vasar^{a,b}, Vallo Volke^{a,b,c,*}

European Journal of Pharmacology 885 (2020)



Wegovy © Semaglutide 2.4mg

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 18, 2021

VOL. 384 NO. 11

Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight
or Obesity

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 21, 2023

VOL. 389 NO. 12

Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved
Ejection Fraction and Obesity

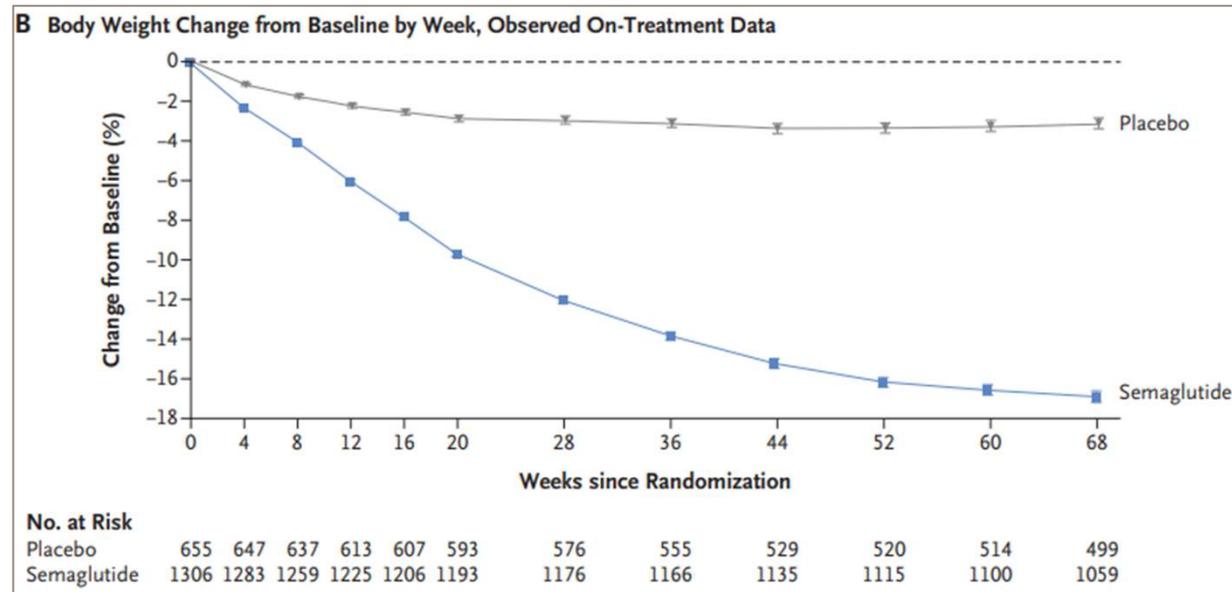
M.N. Kosiborod, S.Z. Abildstrøm, B.A. Borlaug, J. Butler, S. Rasmussen, M. Davies, G.K. Hovingh, D.W. Kitzman, M.L. Lindegaard, D.V. Møller, S.J. Shah, M.B. Treppendahl, S. Verma, W. Abhayaratna, F.Z. Ahmed, V. Chopra, J. Ezekowitz, M. Fu, H. Ito, M. Lelonek, V. Melenovsky, B. Merkely, J. Núñez, E. Perna, M. Schou, M. Senni, K. Sharma, P. Van der Meer, D. von Lewinski, D. Wolf, and M.C. Petrie, for the STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators*



LINDE
TILLEULS **ACADEMY**

STEP 1 TRIAL Semaglutide 2.4mg

RCT avec 1961 adultes sans diabète
BMI 30 or ≥ 27 avec ≥ 1 HTA, hypercholestérolémie, SAS ou maladie CV



STEP-HFpEF TRIAL Semaglutide 2.4mg

- 529 individus sans diabète avec BMI 30 or ≥ 27 avec ≥ 1 HTA, hypercholestérolémie, SAS ou maladie CV
- Durée 52 semaines
- Placebo vs semaglutide 2.4 mg 1x/semaine
- Critères de jugement : questionnaires

Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire clinical summary score et poids

The KC Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ – 12)

The following questions refer to your **heart failure** and how it may affect your life. Please read and complete the following questions. There are no right or wrong answers. Please mark the answer that best applies to you.

1. **Heart failure** affects different people in different ways. Some feel shortness of breath while others feel fatigue. Please indicate how much you are limited by **heart failure** (shortness of breath or fatigue) in your ability to do the following activities over the past 2 weeks.

Place an **X** in one box on each line

Activity	Extremely Limited	Quite a bit Limited	Moderately Limited	Slightly Limited	Not at all Limited	Limited for other reasons or did not do the activity
Showering/Bathing	<input type="checkbox"/>					
Walking 1 block on level ground	<input type="checkbox"/>					
Hurrying or jogging (as if to catch a bus)	<input type="checkbox"/>					

2. Over the past 2 weeks, how many times did you have **swelling** in your feet, ankles or legs when you woke up in the morning?

Every morning	3 or more times a week, but not every day	1-2 times a week	Less than once a week	Never over the past 2 weeks
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

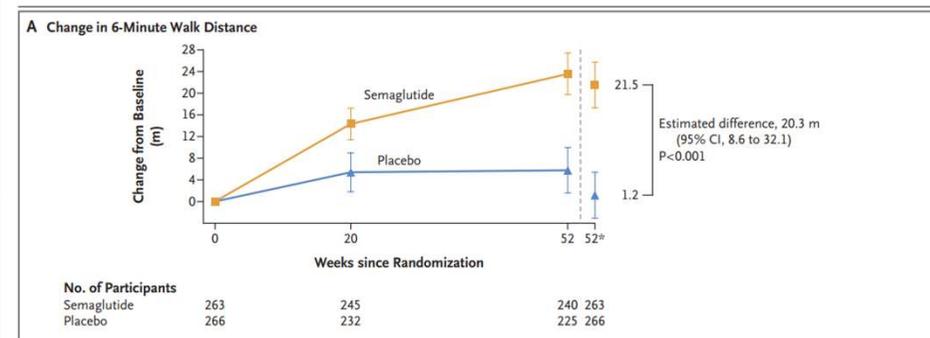
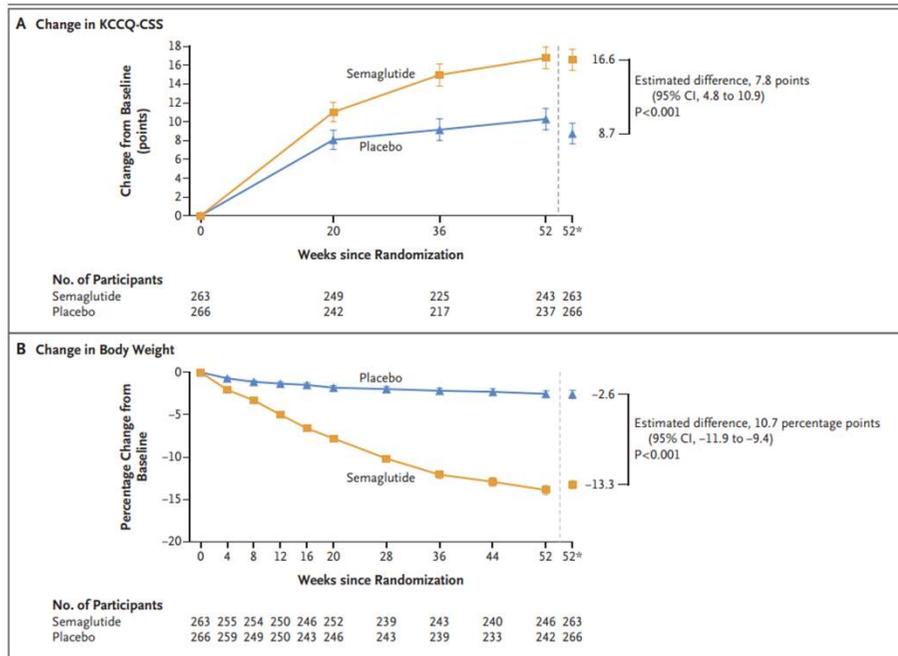
3. Over the past 2 weeks, on average, how many times has **fatigue** limited your ability to do what you want?

All of the time	Several times per day	At least once a day	3 or more times per week but not every day	1-2 times per week	Less than once a week	Never over the past 2 weeks
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Over the past 2 weeks, on average, how many times has **shortness of breath** limited your ability to do what you wanted?

All of the time	Several times per day	At least once a day	3 or more times per week but not every day	1-2 times per week	Less than once a week	Never over the past 2 weeks
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

STEP-HFpEF TRIAL Résultats



- Limitations : suivi 1 an
- Pas d'évaluation d'événements cliniques tels que hospitalisation pour décompensation cardiaque ou visite urgente en lien avec IC

Company announcement

11:56 8 August 2023

[↓ Announcement.pdf](#)

Novo Nordisk A/S: Semaglutide 2.4 mg reduces the risk of major adverse cardiovascular events by 20% in adults with overweight or obesity in the SELECT trial

Bagsværd, Denmark, 8 August 2023 – Novo Nordisk today announced the headline results from the SELECT cardiovascular outcomes trial. The double-blinded trial compared subcutaneous once-weekly semaglutide 2.4 mg with placebo as an adjunct to standard of care for prevention of major adverse cardiovascular events (MACEs) over a period of up to five years. The trial enrolled 17,604 adults aged 45 years or older with overweight or obesity and established cardiovascular disease (CVD) with no prior history of diabetes.

The trial achieved its primary objective by demonstrating a statistically significant and superior reduction in MACE of 20% for people treated with semaglutide 2.4 mg compared to placebo¹. The primary endpoint of the study was defined as the composite outcome of the first occurrence of MACE defined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke. All three components of the primary endpoint contributed to the superior MACE reduction demonstrated by semaglutide 2.4 mg. 1,270 first MACEs were accrued.

SURPASS-2

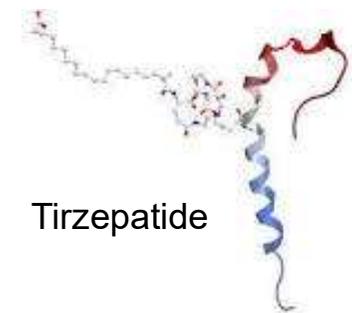
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly
in Patients with Type 2 Diabetes

Juan P. Frías, M.D., Melanie J. Davies, M.D., Julio Rosenstock, M.D.,
Federico C. Pérez Manghi, M.D., Laura Fernández Landó, M.D.,
Brandon K. Bergman, Pharm.D., Bing Liu, Ph.D., Xuewei Cui, Ph.D.,
and Katelyn Brown, Pharm.D., for the SURPASS-2 Investigators*

August 5, 2021



But : évaluer l'efficacité, et sécurité du tirzepatide (dual agoniste GLP-1/GIP) par rapport au semaglutide (agoniste GLP-1) chez des patients diabétiques de type 2

Méthode

Etude ouverte de phase 3, 40 semaines, patients randomisés en ratio 1:1:1:1, pour recevoir tirzepatide à la dose de 5 mg, 10 mg, ou 15 mg ou semaglutide 1mg.

Critères d'inclusion :

- Age \geq 18 ans
- DT2** sous metformine
- Hb1Ac entre 7.0 et 10.5%
- BMI \geq 25 kg/m²

Critères d'exclusion :

- DT1
- eGFR $<$ 45 ml/min/1.73m²
- Antécédent pancréatite
- Rétinopathie proliférative, oedème maculaire ou rétinopathie non-proliférative avec ttt urgent nécessaire

Issues primaires et secondaires

- **Primaire :**

Changement de **l'hémoglobine glyquée** à 40 semaines

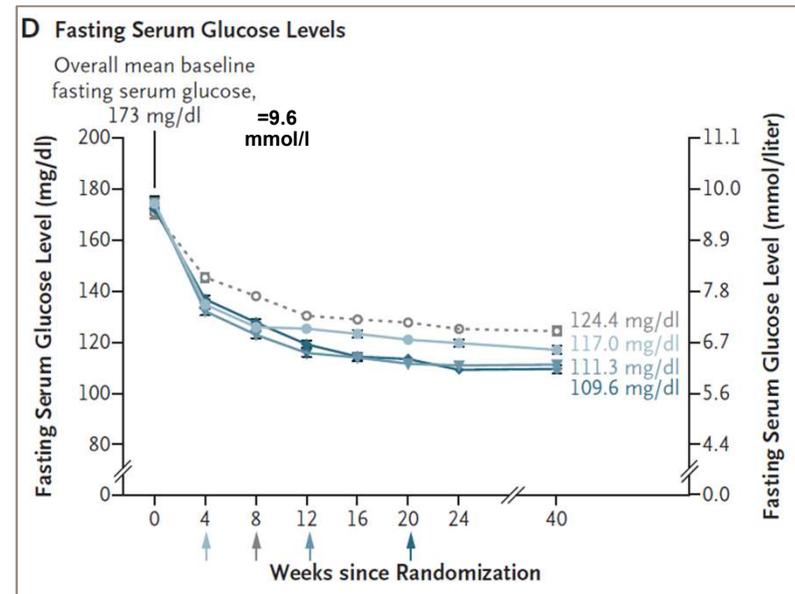
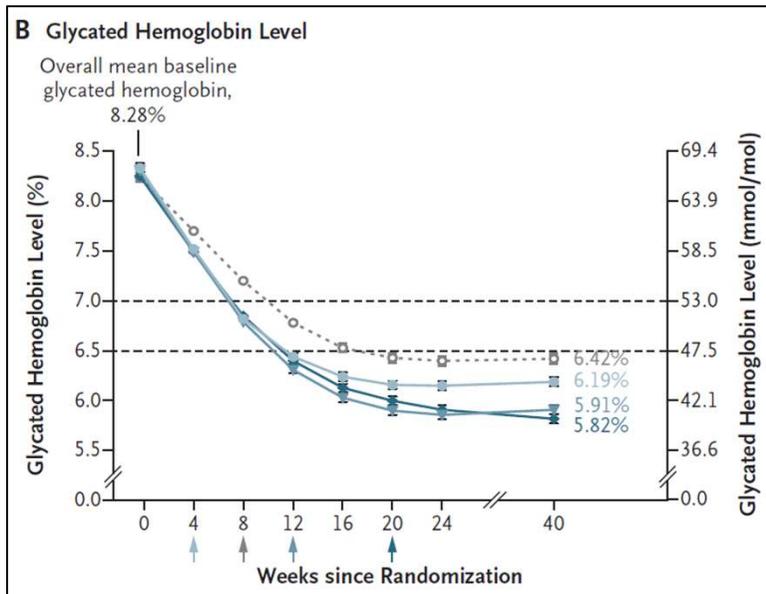
- **Secondaires :**

Changement poids à 40 semaines, profil lipidique

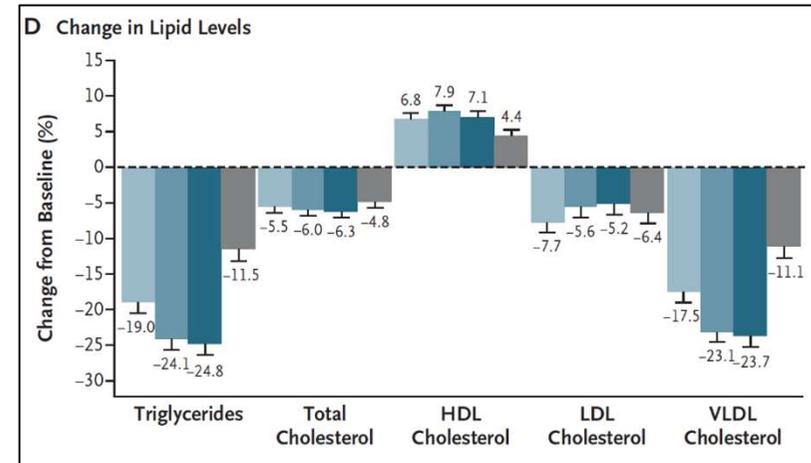
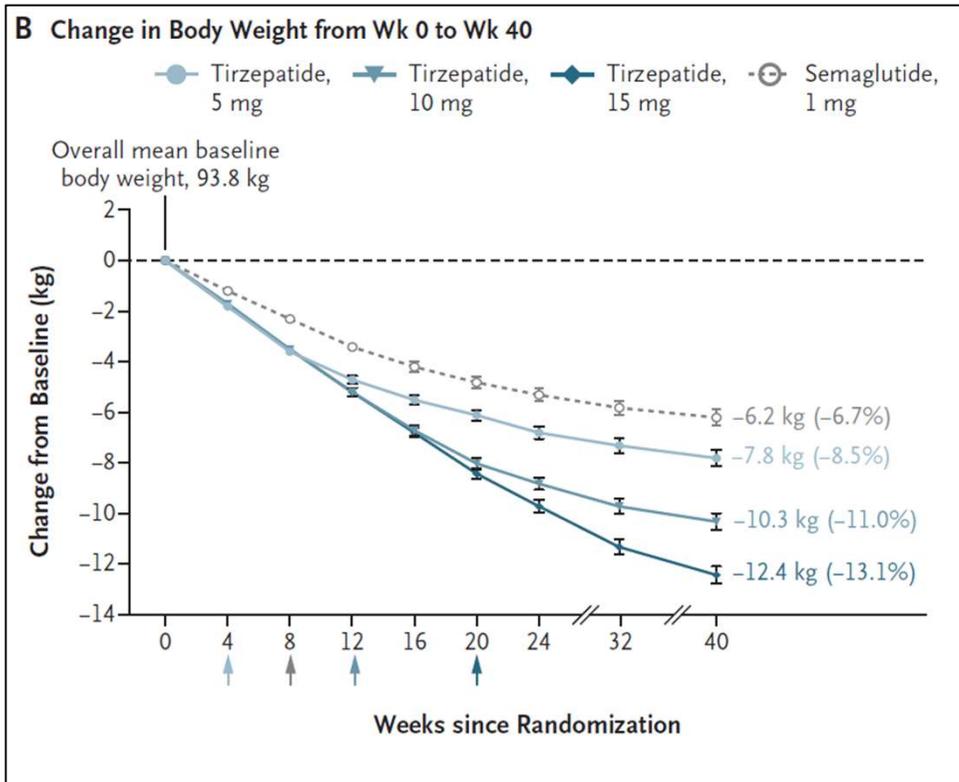
Titration Tirzepatide



Résultats



Résultats



Merci de votre attention !

NOUVEAU: SAXENDA® ADMIS PAR LES CAISSES-MALADIE AU 01.04.2020

APERÇU DES LIMITATIONS DE LA PRISE EN CHARGE

