

Place des ISGLT2 dans les recommandations diabétologiques

JMS le 21 Novembre 2021
DR Laurent Meyer

Liens d'intérêt

J'ai reçu des soutiens financiers pour la recherche, des contreparties financières pour des conférences ou des activités de consultant, ainsi que des invitations en congrès de la part des laboratoires

Astra Zeneca

Lilly

Novo Nordisk

MSD

Boehringer Ingelheim

Abbott

Dexcom

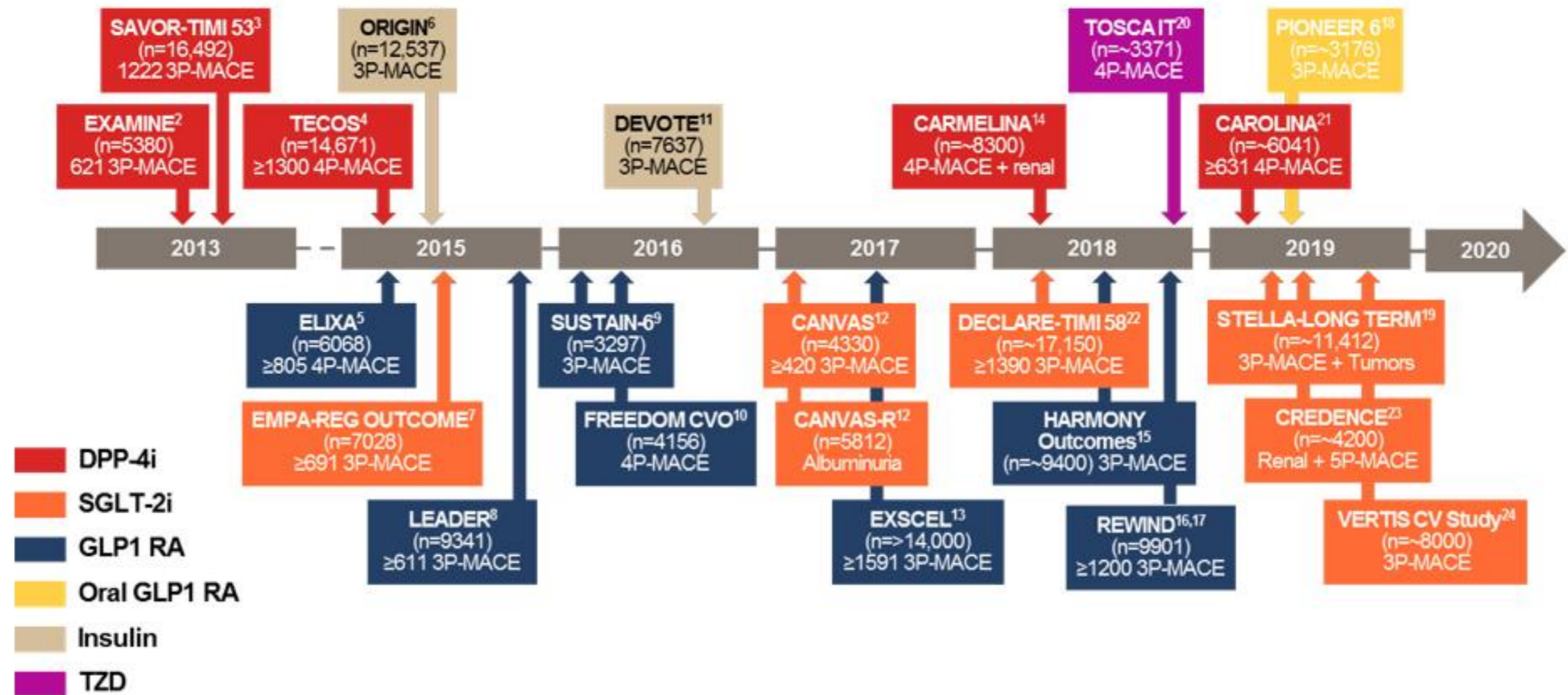
Pfizer

Le contexte historique

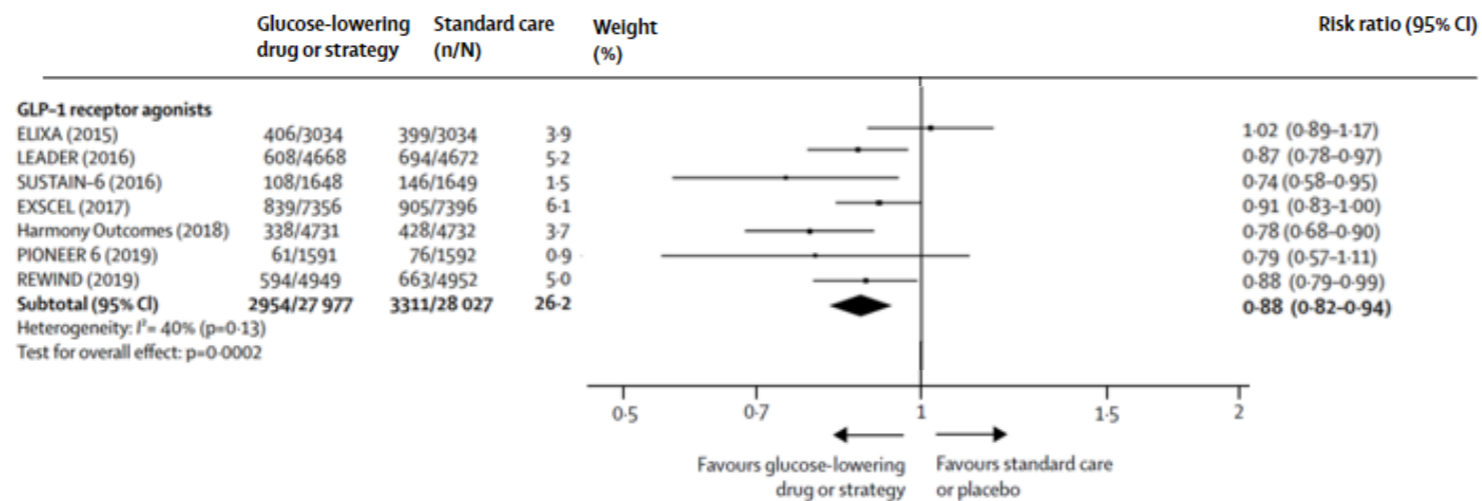
- ◆ Suspension de l'AMM européenne pour la **Rosiglitazone** en 2008 après la mise en évidence d'un sur-risque de maladies cardio-vasculaires chez les diabétiques de type 2 : 60 % d'insuffisance cardiaque congestive, 40 % d'infarctus du myocarde, 29 % de décès d'origine cardio-vasculaire
- ◆ FDA guidance (Décembre 2008) :
 - Les laboratoires ont l'obligation de démontrer la sécurité CV des nouveaux anti-diabétiques grâce à des études comparant le produit à un contrôle telle qu'une **meta-analyses des Phases 2/3** OU un **essai randomisé**

Limite sup de l'IC à 95% pour le HR	Conclusion
>1.8	Produit non approuvé
>1.3 to <1.8	Nécessite une étude complémentaire montrant un HR<1.3
<1.3	Produit approuvé

Multiplication des CVOTs

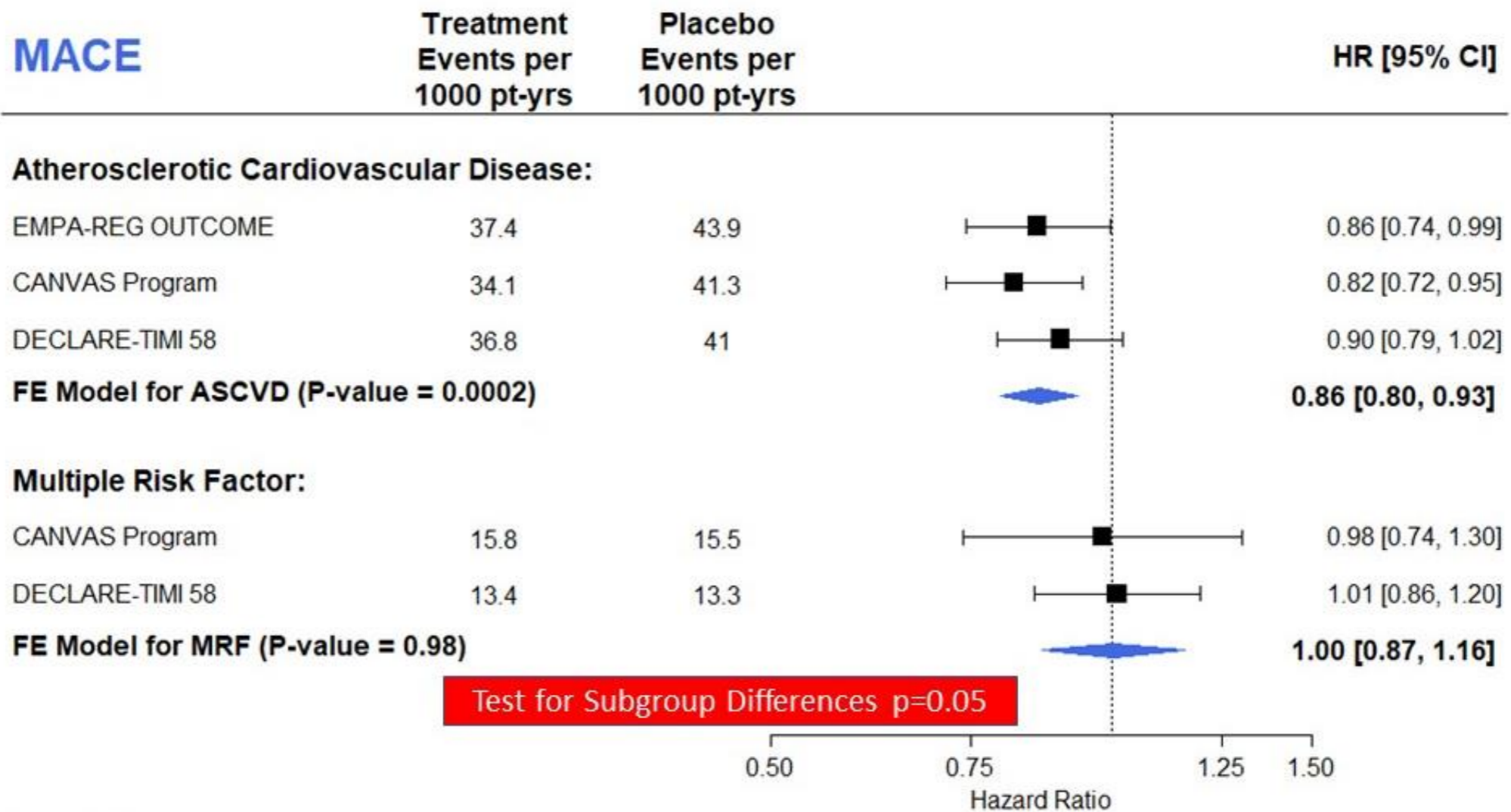


Méta-analyse des CVOTs avec les AR-GLP-1



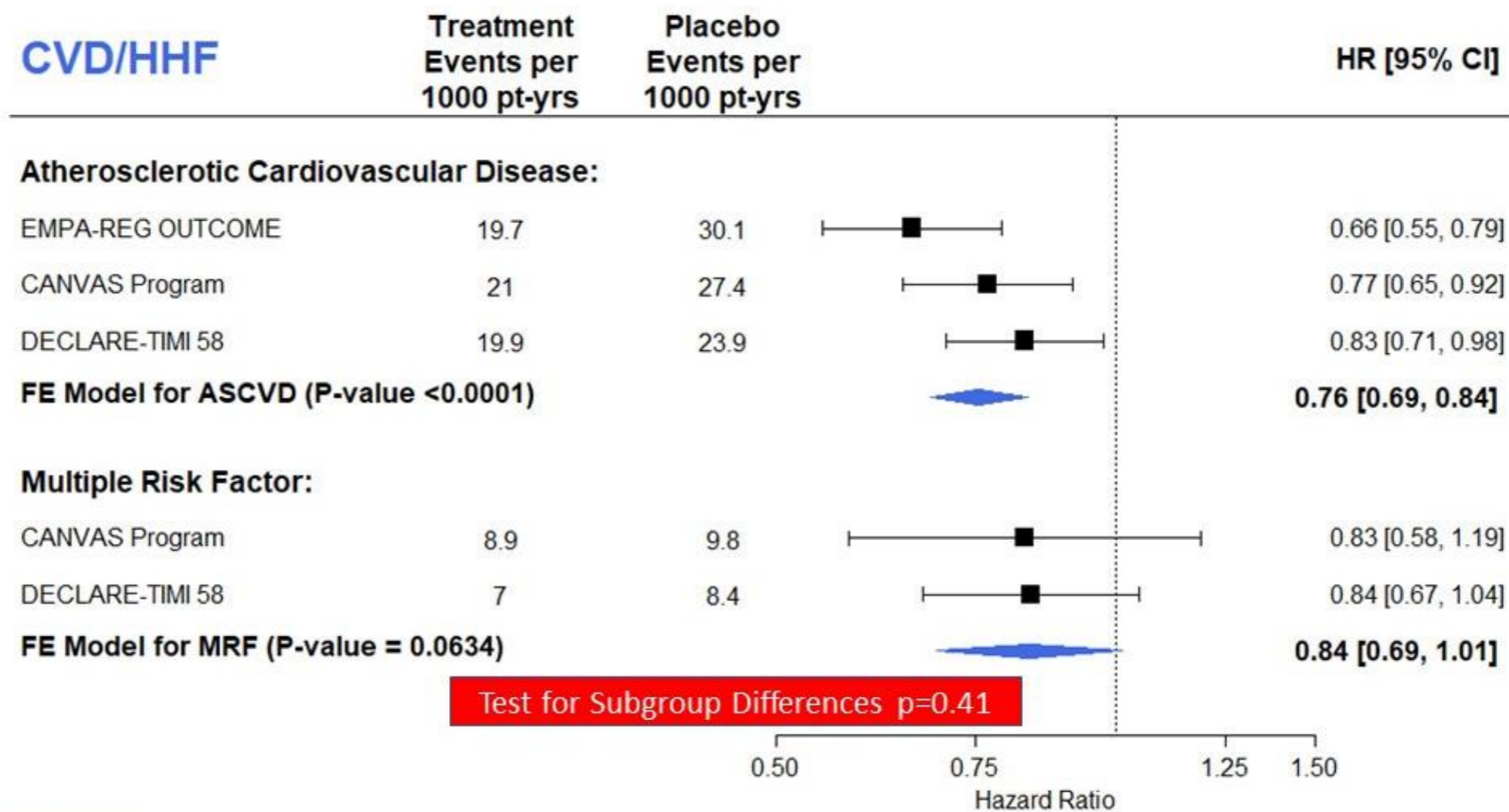
MACE - 12 %

Méta-analyse des CVOTs avec les SGLT2-i



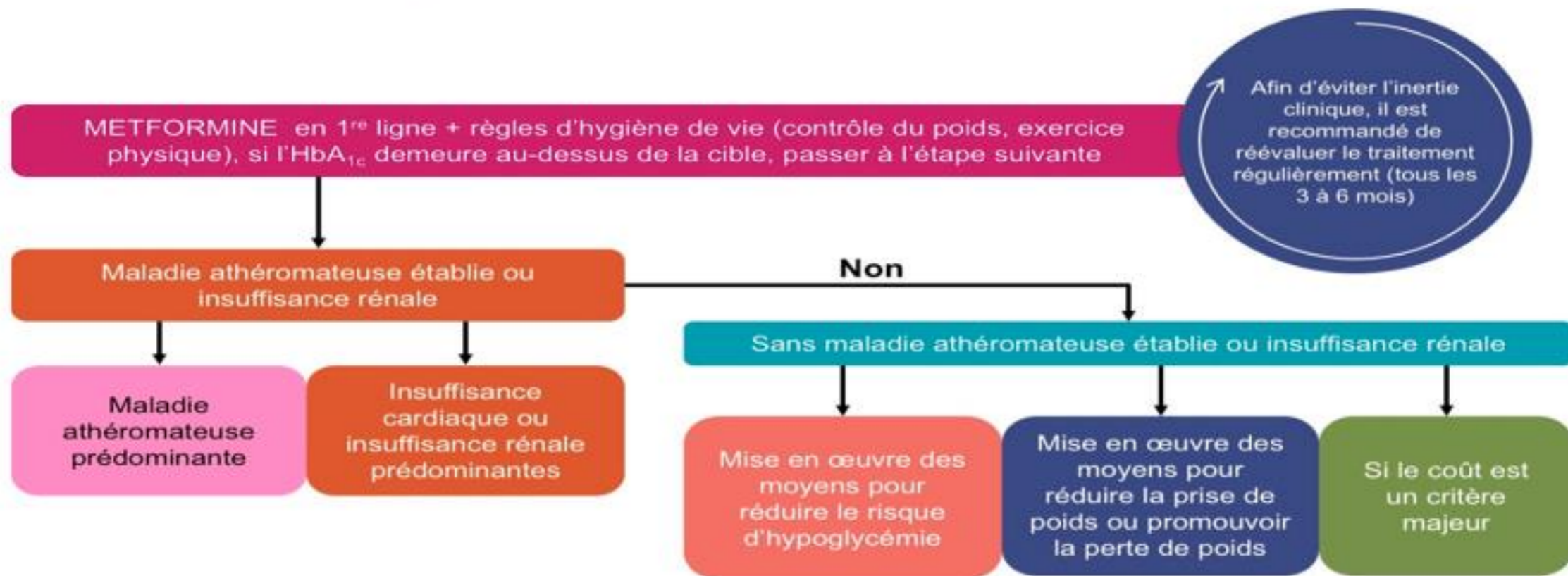


Méta-analyse des CVOTs avec les SGLT2-i



Consensus ADA/EASD 2018

Traitements hypoglycémifiants dans le DT2 : approche globale



D'après Davies MJ et al. Diabetologia 2018;61(12):2461-98

Maladie athéromateuse

DE
PRÉFÉRENCE

Analogue du GLP-1
avec bénéfice CV
démontré

OU

iSGLT2
avec bénéfice CV démontré,
si DFG adéquat

Si HbA1c > cible

Si intensification supplémentaire nécessaire ou si patient incapable de tolérer les analogues du GLP-1 et/ou les iSGLT2, choisir des agents démontrant une sécurité CV :

- Pour les patients sous GLP-1 RA, considérer l'ajout d'un iSGLT2 avec bénéfices CV démontrés¹
- iDPP-4 si pas de GLP-1 RA
- Insuline basale⁴
- TZD⁵
- SU⁶

DE
PRÉFÉRENCE

Insuffisance cardiaque ou insuffisance rénale

iSGLT2 ayant démontré un bénéfice sur la réduction de l'IC /ou de la progression de la MRC si DFGe adéquat

OU

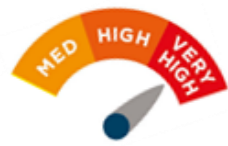
En cas d'intolérance ou de contre-indication aux iSGLT2 ou de DFGe non adéquat, ajouter un GLP-1 RA avec bénéfices CV démontrés

Si HbA1c > cible

- Eviter les glitazones en cas d'IC
- Choisir des agents démontrant une sécurité CV :
- Pour les patients sous iSGLT2, considérer l'ajout d'un GLP-1 RA avec bénéfices CV démontrés¹
 - Inhibiteur de la DPP-4 (pas la saxagliptine) en cas d'IC (non traité par analogues du GLP-1)
 - Insuline basale⁴
 - SU⁶



Quel risque cardio-vasculaire chez les patients diabétiques ? ^(1,2) Nouvelles recommandations ESC/EASD 2019



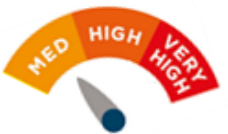
Très haut risque

Diabète en prévention secondaire / maladie cardiovasculaire établie ou atteinte d'organe (protéinurie, IRC avec DFG < 30 ml/min/m², HVG, rétinopathie) ou ≥ 3 facteurs de risque ou diabète de type 1 > 20 ans



Haut risque

Patient diabétique et durée diabète ≥ 10 ans
Et sans atteinte d'organe
Et au moins 1 facteur de risque associé



Risque modéré

Patients jeunes (type 1 < 35 ans ou type 2 < 50 ans)
Et durée de diabète < 10 ans
Et sans autre facteur de risque

^aModified from the 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice²

^bProteinuria, renal impairment defined as eGFR < 30 mL/min/1.73 m², left ventricular hypertrophy or retinopathy

^cAge, hypertension, dyslipidaemia, smoking, obesity

CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; DM, diabetes mellitus; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESC, European Society of Cardiology; SCORE, Systematic Coronary Risk Estimation; T1D, type 1 diabetes; T2D, type 2 diabetes

1. Cosentino F et al. Eur Heart J. 2019; 00:1–69.

2. Piepoli MF et al. Eur Heart J. 2016 Aug 1;37(29):2315-2381.

2019 ESC/EASD Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases

Recommendations for glucose-lowering treatment for patients with diabetes

Recommendations	Class ^a	Level ^b
SGLT2 inhibitors		
Empagliflozin, canagliflozin, or dapagliflozin are recommended in patients with T2DM and CVD, or at very high/high CV risk, ^c to reduce CV events. ^{306,308,309,311}	I	A
Empagliflozin is recommended in patients with T2DM and CVD to reduce the risk of death. ³⁰⁶	I	B
GLP1-RAs		
Liraglutide, semaglutide, or dulaglutide are recommended in patients with T2DM and CVD, or at very high/high CV risk, ^c to reduce CV events. ^{176,299–300,302–303}	I	A
Liraglutide is recommended in patients with T2DM and CVD, or at very high/high CV risk, ^c to reduce the risk of death. ¹⁷⁶	I	B
Biguanides		
Metformin should be considered in overweight patients with T2DM without CVD and at moderate CV risk. ^{146,149}	IIa	C
Insulin		
Insulin-based glycaemic control should be considered in patients with ACS with significant hyperglycaemia (>10 mmol/L or >180 mg/dL), with the target adapted according to comorbidities. ^{260–262}	IIa	C
Thiazolidinediones		
Thiazolidinediones are not recommended in patients with HF.	III	A
DPP4 inhibitors		
Saxagliptin is not recommended in patients with T2DM and a high risk of HF. ²⁹¹	III	B

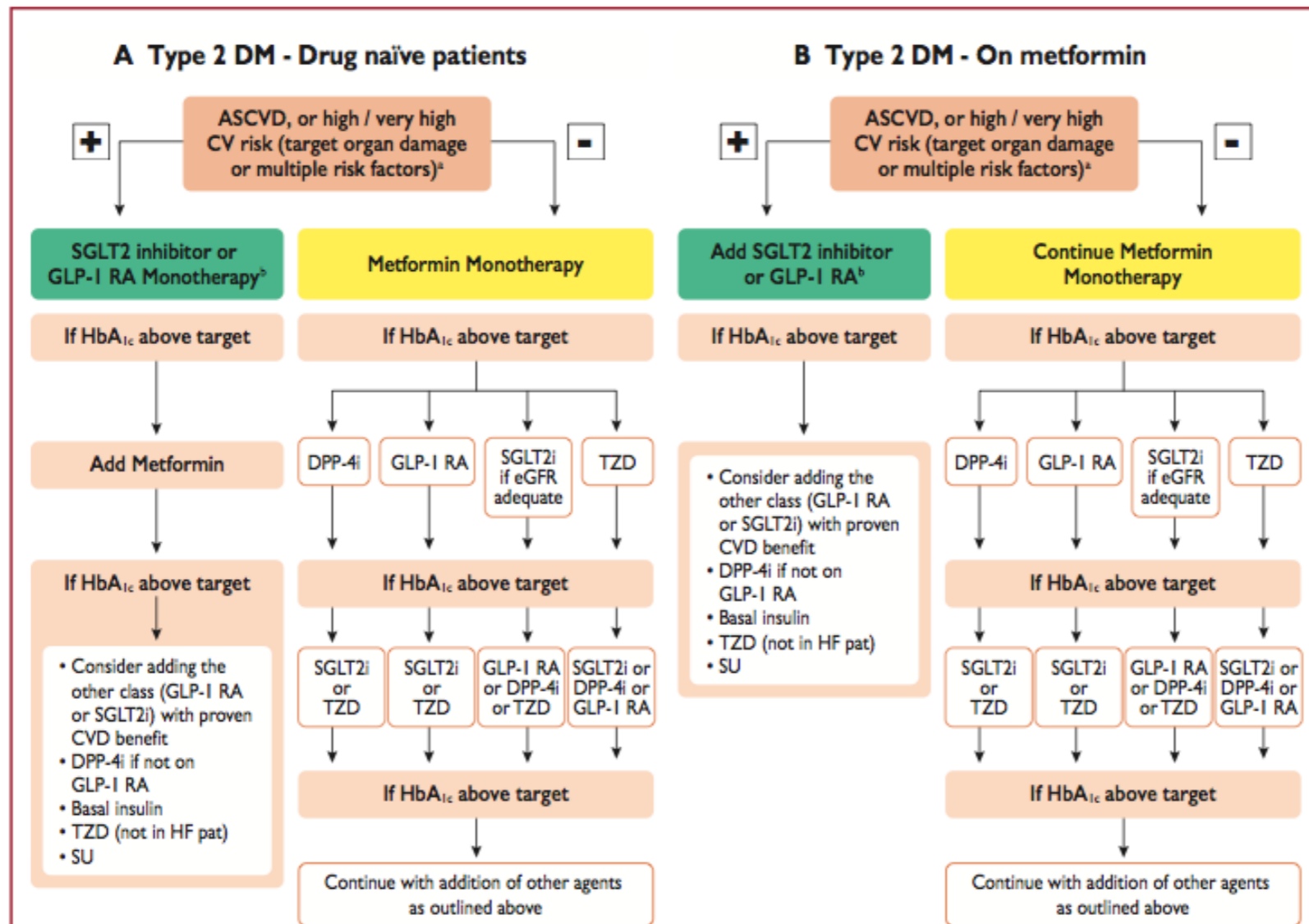
ACS = acute coronary syndromes; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; DPP4 = dipeptidyl peptidase-4; GLP1-RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HF = heart failure; SGLT2 = sodium-glucose co-transporter 2; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

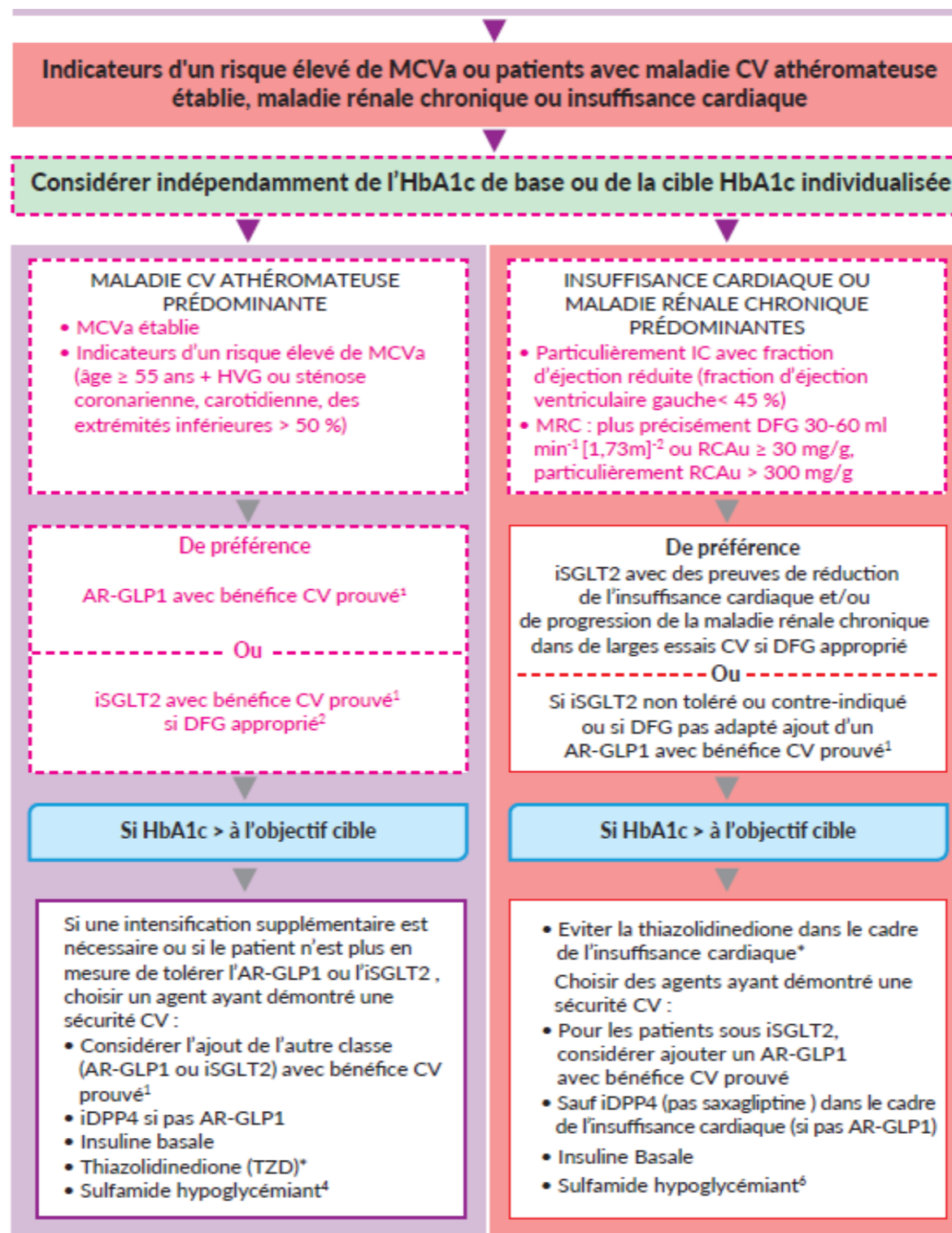
© ESC 2019

2019 ESC/EASD Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases

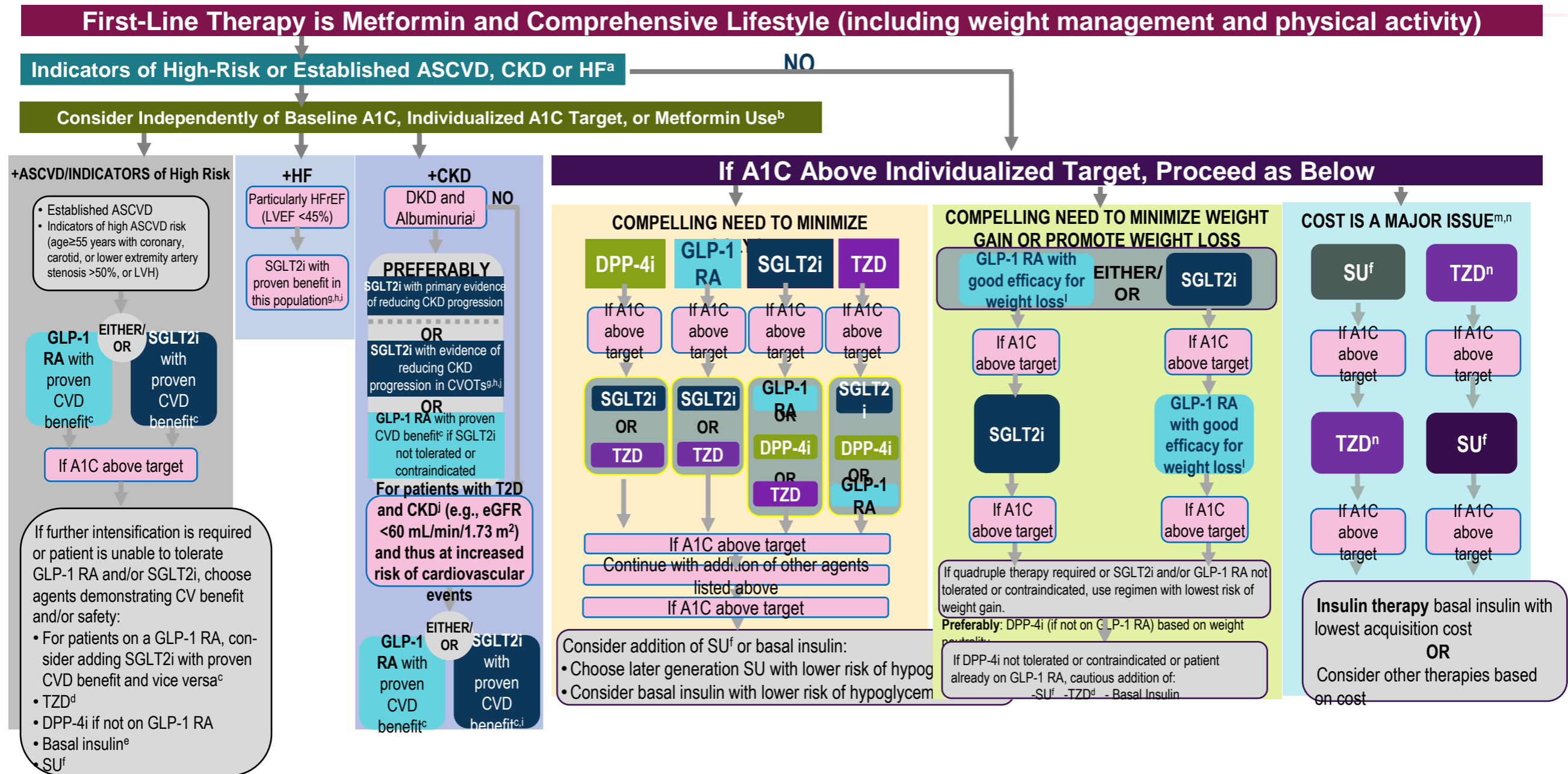


2020 ADA/EASD Consensus Report January 2020

Le traitement de 1^{ère} intention est la metformine et un style de vie adapté (incluant gestion du poids et activité physique)



ADA 2021 Standards of Care Antihyperglycemic Medication in T2D: Overall Approach



To avoid therapeutic inertia reassess and modify treatment regularly (3-6 months). ^aActioned whenever these become new clinical considerations regardless of background glucose-lowering medications; ^bMost patients enrolled in the relevant trials were on metformin at baseline as glucose-lowering therapy; ^cProven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events; ^dLow dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects; ^eDegludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety; ^fChoose later generation SU to lower risk of hypoglycemia; gimepride has shown similar CV safety to DPP-4i; ^gBe aware that the SGLT2 inhibitor labeling varies by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use; ^hDapagliflozin, empagliflozin, and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOTs. Dapagliflozin and canagliflozin have primary renal outcome data. Dapagliflozin and empagliflozin have primary HF outcome data; ⁱProven benefit means it has label indication of reducing HF in this population; ^jRefer to Section 11: Microvascular Complications and Foot Care; ^kDegludec/glargine U300 < glargine U100/detemir < NPH insulin ^lSemaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide; ^mIf no specific comorbidities (ie, no established CVD, low risk of hypoglycemia, and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities); ⁿConsider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs are relatively more expensive and DPP-4i are relatively cheaper.

Priorité à la diminution du risque CV *versus* la baisse de la glycémie dans les nouvelles recommandations

DT2



Consensus ADA/EASD Octobre 2018

- **Recommandation :** considérer la MCVA comme premier critère de choix en bithérapie de seconde intention. Utiliser un GLP-1 RA ou un iSGLT-2 ayant démontré un bénéfice
- **Population cible :** DT2 et maladie CV avérée



Guidelines ACC/AHA 2019 pour la prévention primaire - Mars 2019

- **Recommandation :** initiation d'un GLP-1 RA ou iSGLT-2 en bithérapie pour améliorer le contrôle glycémique et diminuer le risque CV
- **Population cible :** DT2 et risque de maladie CV atherosclérotique



Prise de position SFD 2019

- **Recommandation :** initiation d'un GLP-1 RA ou iSGLT-2 en bithérapie
- **Population cible :** DT2 et maladie CV



Guidelines ESC/EASD 2019 sur diabète, prédiabète et maladie CV

- **Recommandation :** instaurer un GLP-1 RA ou un iSGLT-2 comme monothérapie de première intention chez les patients naïfs de traitement et chez les patients déjà traités par metformine
- **Population cible :** DT2 à haut risque/très haut risque CV



Consensus ADA/EASD Janvier 2020

- **Recommandation :** la décision d'instaurer un GLP-1 RA ou un iSGLT-2 pour réduire le MACE, l'IC, la mortalité CV doit être considérée indépendamment du niveau d'HbA1c
- **Population cible :** patients DT2 à haut risque

Prise de position SFD 2019 - Avis n°27 : stratégie thérapeutique chez le patient présentant une maladie cardiovasculaire avérée

Extrait de la Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. Médecine des maladies Métaboliques – décembre 2019

Chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire avérée *, c'est-à-dire :

- avec un antécédent d'événement vasculaire significatif (IDM, AVC ischémique, revascularisation, amputation en lien avec une ischémie...)
- ou une lésion athéromateuse significative
 - sténose de plus de 50% sur une coronaire, une carotide ou une artère des membres inférieurs
 - angor instable/ischémie myocardique silencieuse avec atteinte documentée par imagerie ou test fonctionnel
 - claudication intermittente avec IPS < à 0,9

La metformine doit être maintenue ou introduite sous réserve du respect des contre-indications ;

- le traitement de seconde ligne sera un **GLP-1 RA** ou un **iSGLT2** ayant apporté la preuve d'un bénéfice cardiovasculaire, aux doses utilisées dans les études
- liraglutide, dulaglutide et de l'albiglutide (non commercialisé en France), et du sémaglutide mais avec un niveau de preuve moins élevé
- pour les iSGLT2*, de l'empagliflozine, de la canagliflozine et de la dapagliflozine**.
- dans les cas où une insulinothérapie basale est envisagée chez un patient recevant déjà un GLP-1 RA ou un iSGLT2*, leur maintien doit être envisagé

Prise de position SFD 2019 - Avis n°27

Patient présentant une maladie cardiovasculaire avérée, une insuffisance cardiaque et/ou une maladie rénale chronique

Monothérapie

METFORMINE

Bithérapie initiale

METFORMINE

+ agoniste des récepteurs du
GLP-1**
(GLP-1 RA)

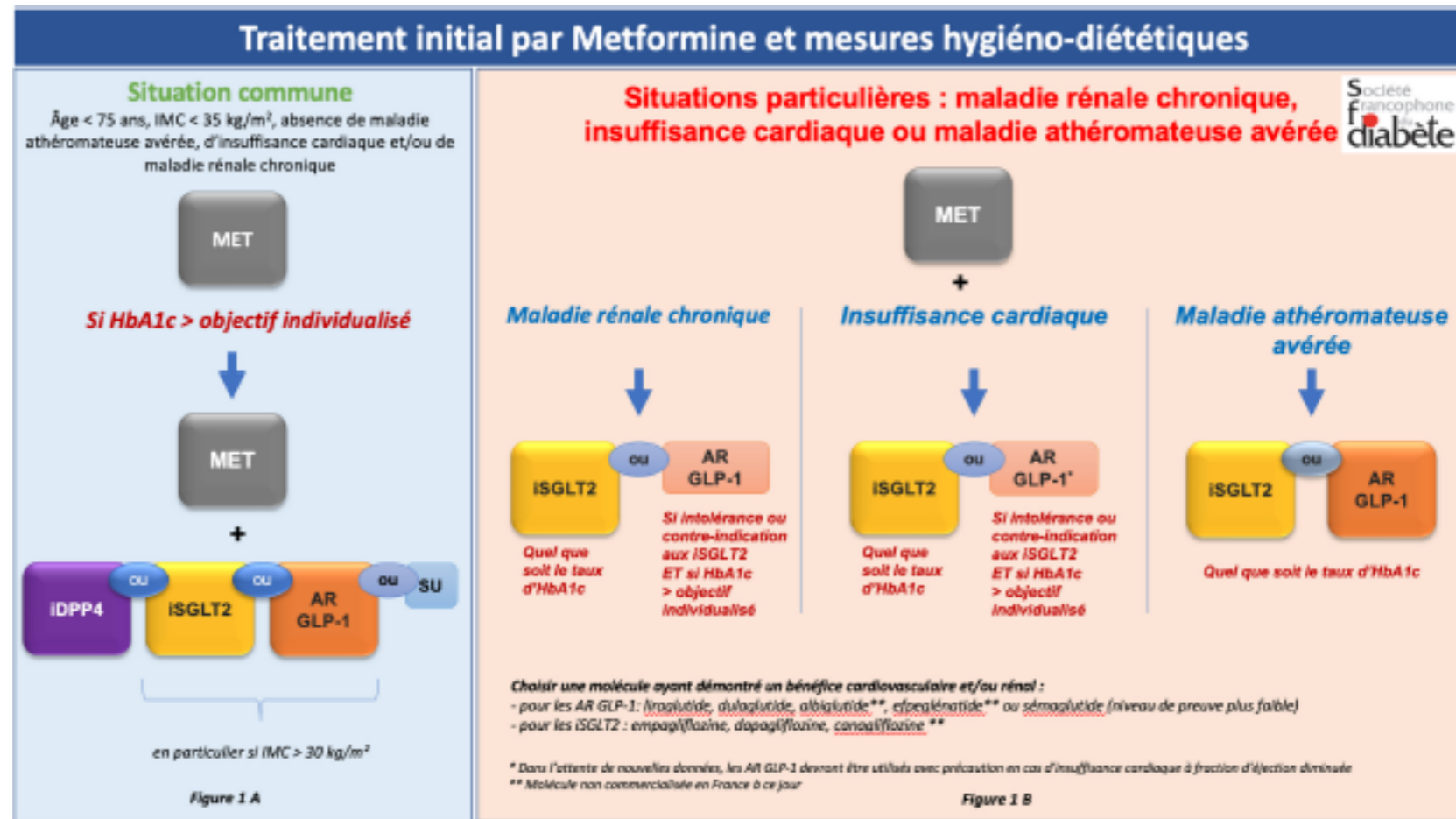
METFORMINE

+ inhibiteur de SGLT2*
(iSGLT2) si DFG adéquat

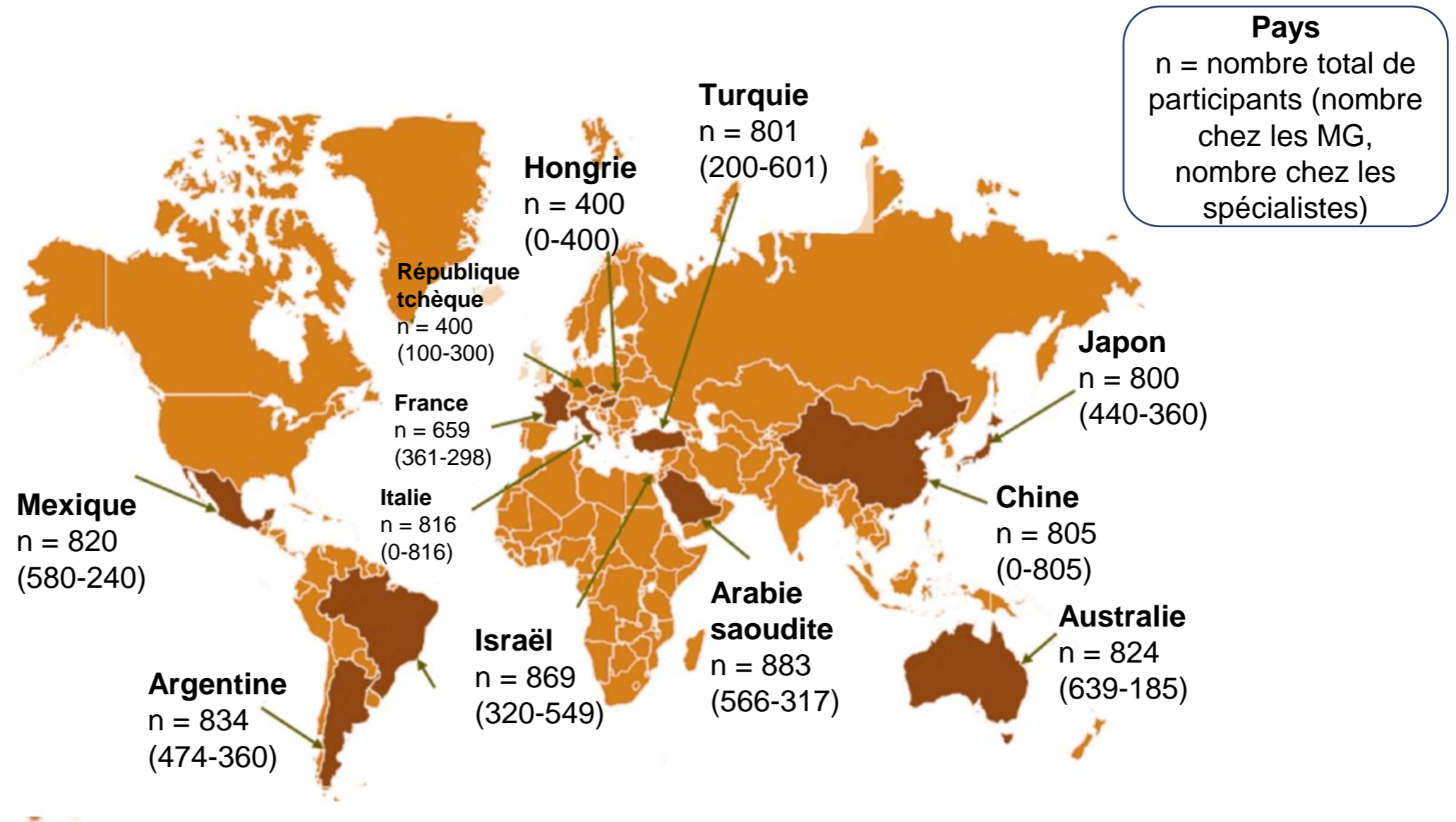
- Réévaluer les modifications thérapeutiques du mode de vie, l'adhésion et la participation thérapeutique du patient avant toute intensification thérapeutique
- Choisir une molécule ayant démontré un bénéfice cardiovasculaire et/ou rénal : liraglutide, dulaglutide, albiglutide (non commercialisé en France) ou sémaglutide (niveau de preuve plus faible) pour les GLP-1 RA** ; empagliflozine, canagliflozine, dapagliflozine pour les iSGLT2*
- ** Dans l'attente de nouvelles données, les GLP-1 RA doivent être évités en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée

Prise de position de la Société francophone du diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiants dans le diabète de type 2-2021

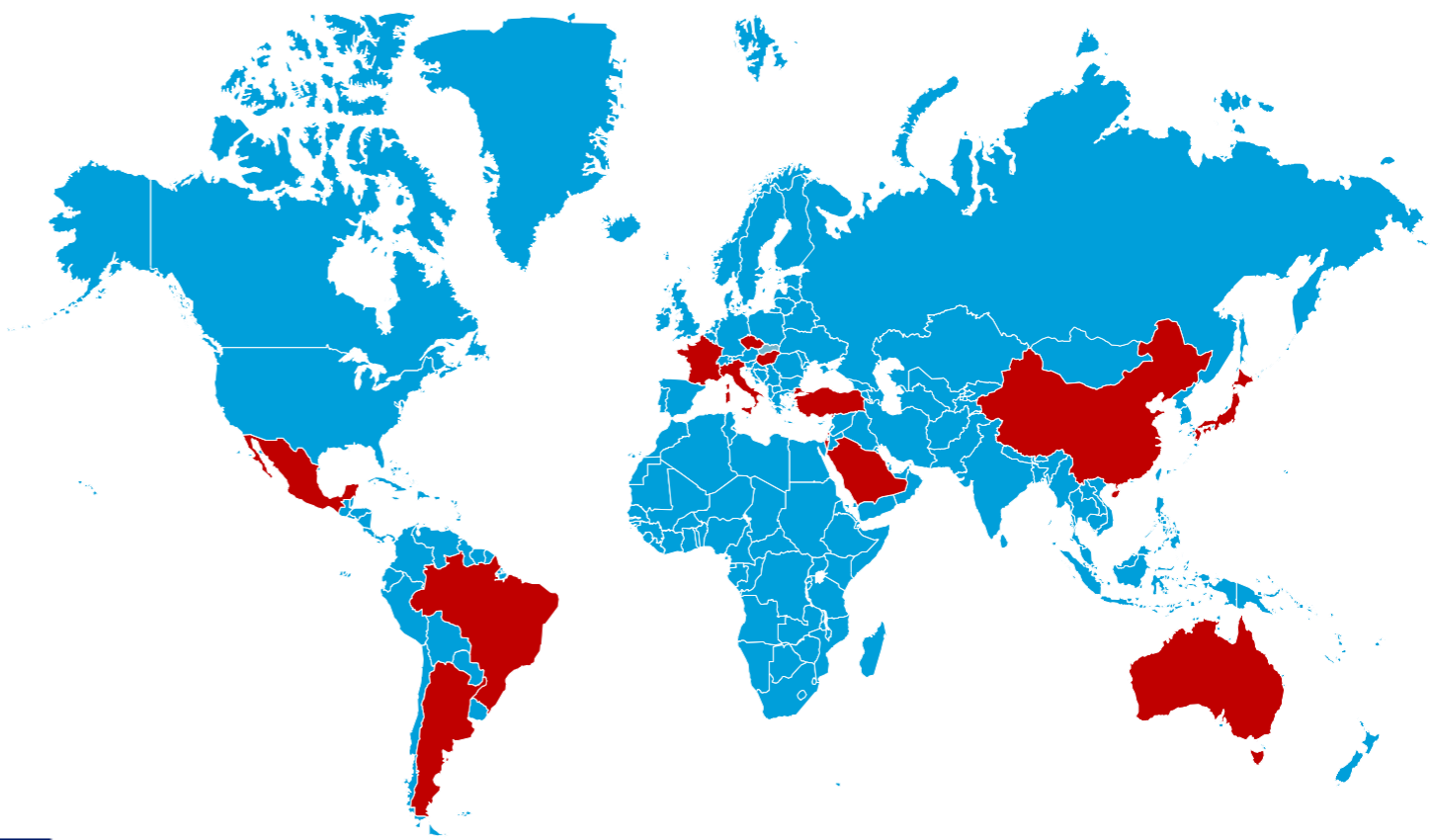
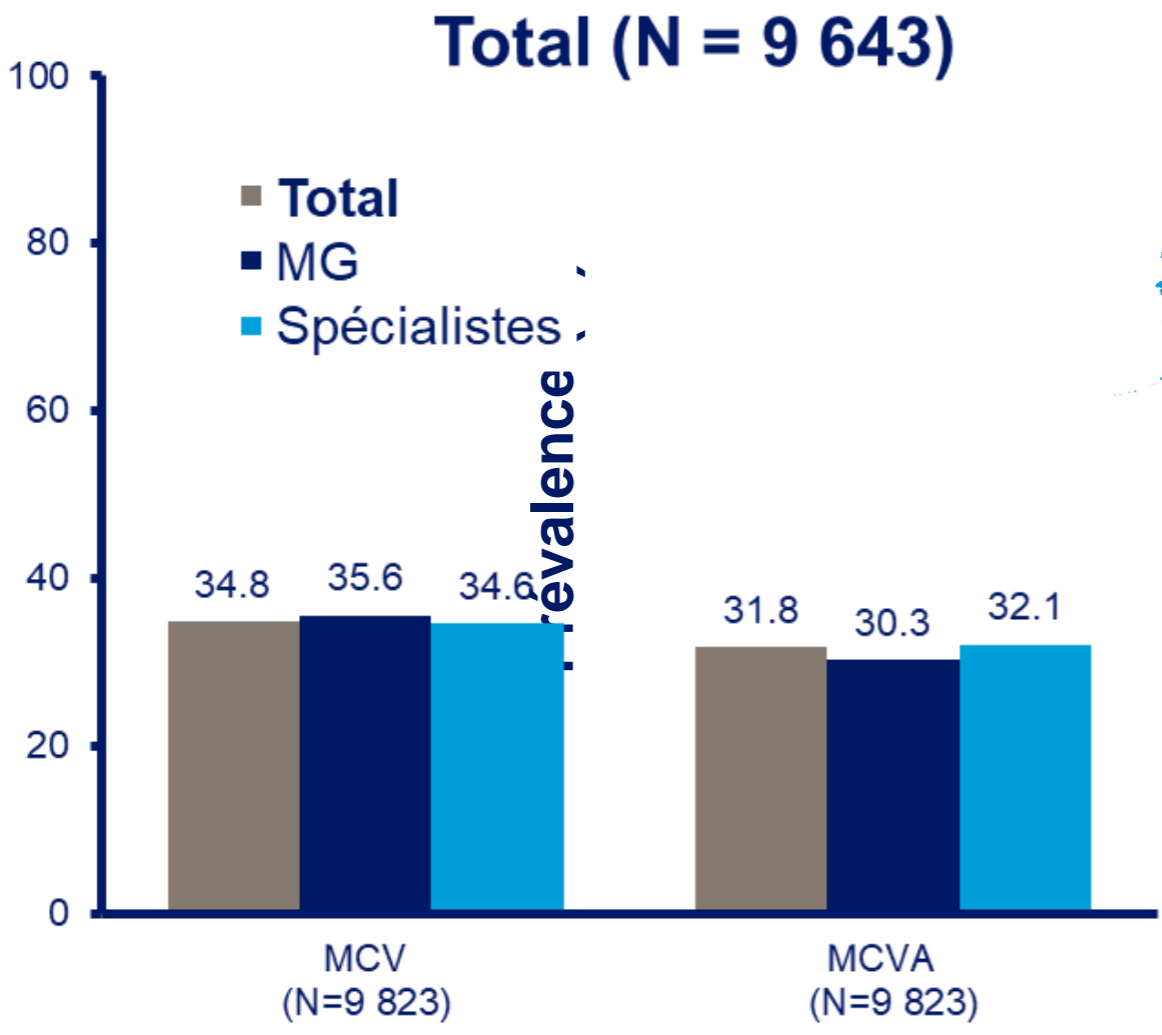
Patrice Darmon, Bernard Bauduceau, Lyse Bordier, Bruno Detournay, Pierre Gourdy, Bruno Guerci, Sophie Jacqueminet, Alfred Penfornis, Jacques Philippe, André Scheen, Charles Thivolet, Tiphaine Vidal-Trecan, pour la Société francophone du diabète (SFD)



Distribution des patients dans l'étude CAPTURE (n = 9 823)

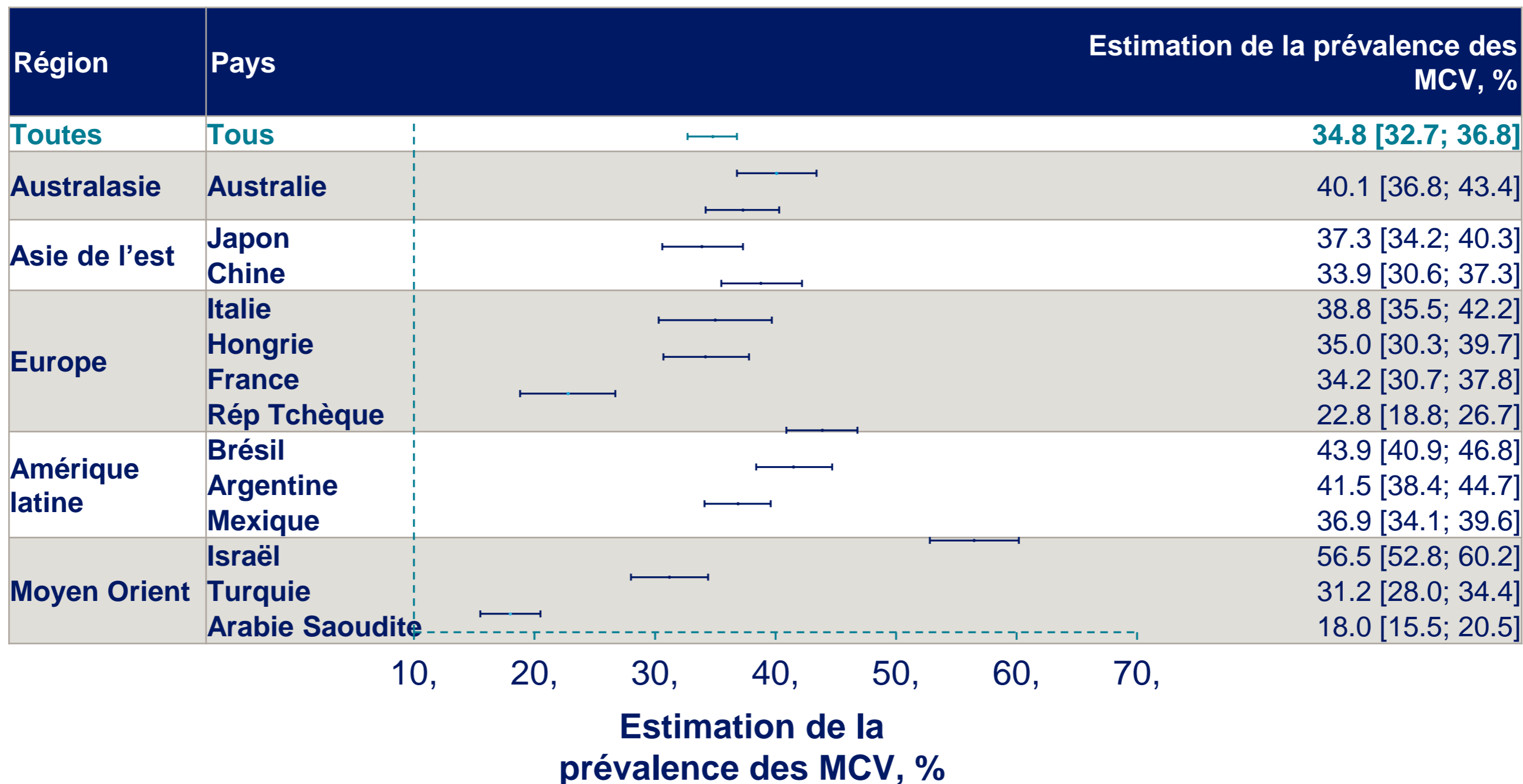


Prévalence globale des MCV dans les 13 pays

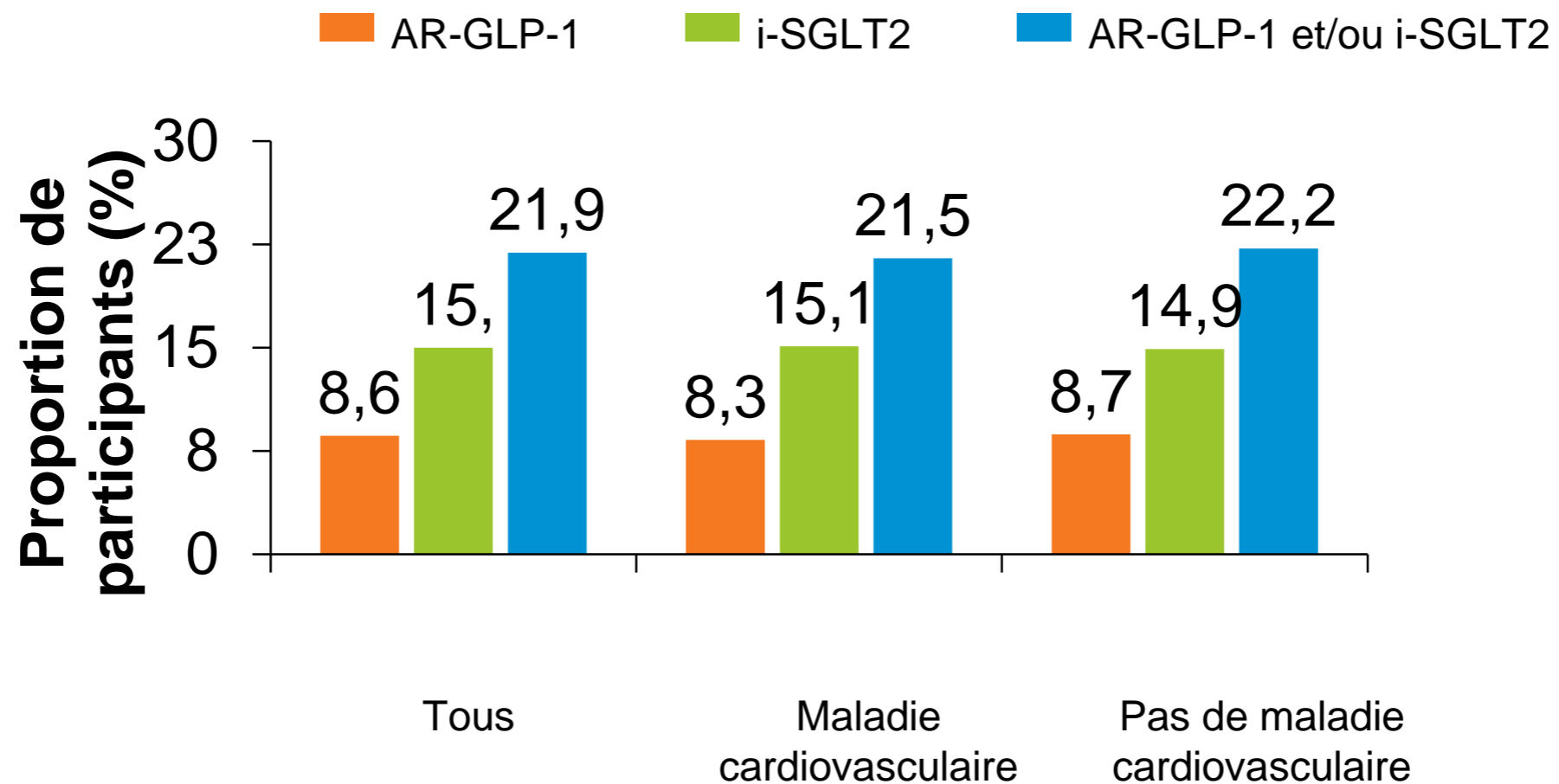


CV, cardiovasculaire ; MCV, maladie cardiovasculaire ; MCVA, maladie cardiovasculaire athérosclérotique ; DT2, diabète de type 2
 Meyer L, Darmon P, Mozenson O et al. Abstract présenté au congrès virtuel de la SFD 2021, CO-03 (23-26 mars 2021)
 Mozenson O et al. *Cardiovasc Diabetol* 2021; 20:154

Prévalence des MCV selon les pays



Utilisation des classes d'hypoglycémiants ayant démontré un bénéfice cardiovasculaire (CAPTURE)



AR-GLP-1 : agonistes du récepteur du GLP-1
i-SGLT2 : inhibiteurs de SGLT2