

# Traitement non insulinique du diabète de type 2 en 2018

Radermecker Régis MD PhD

Professeur de Pharmacologie clinique ULiège

Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques

CHU de Liège ULiège

# Conflits d'intérêts

- Rédacteur en Chef de l'Association belge du diabète
- Bureau du Belgian Atherosclerosis Society
- Conférenciers et membre de boards pour de multiples industries

Aucun conflit en rapport avec cette présentation

# Le diabète de type 2 n'est pas une maladie anodine

Rétinopathie diabétique  
Principale cause de cécité chez les adultes en âge de travailler

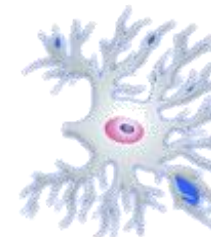


AVC  
1.2- à 1.8 fois plus d'attaques

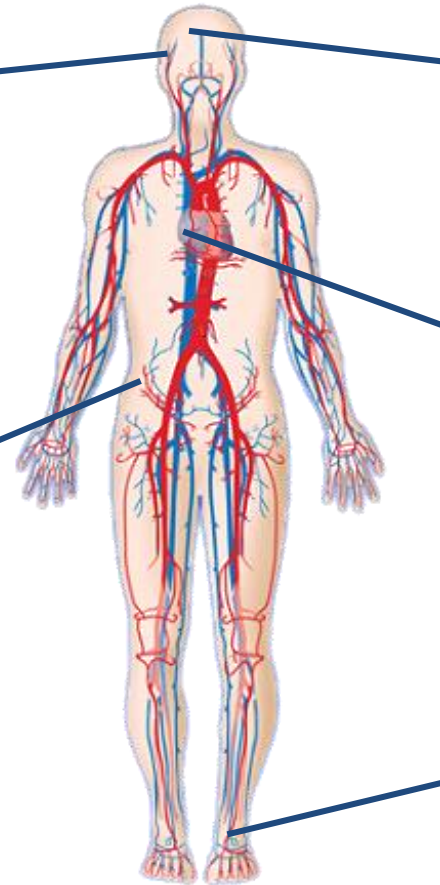


Evènements CV  
75% des patients diabétiques meurent d'accidents CV

Néphropathie diabétique  
Principale cause d'insuffisance rénale en phase terminale



Neuropathie diabétique  
Principale cause non-traumatique d'amputation des membres inférieurs



# Evolution de la prise en charge

- Diabète: glycémie supérieure à la normale
  - $\geq 126$  mg/dl à jeun
  - $\geq 200$  mg/dl au hasard + symptômes
  - HGPO:  $\geq 126$  mg/dl T 0 min;  $\geq 200$  mg/dl à la 120<sup>ème</sup> min
  - HbA1c  $\geq 6,5\%$



Réduire la glycémie

Hygiène de vie  
Sulfamides hypoglycémiant  
Metformine

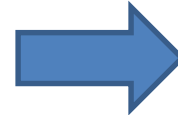
**Vision gluco-centrique**

# Evolution de la prise en charge

- Réduire les complications => réduction des complications (microvasculaires > macrovasculaires)

The intensive glucose control policy maintained a lower HbA<sub>1c</sub> by mean 0.9 % over a median follow up of 10 years from diagnosis of type 2 diabetes with reduction in risk of:

12%	for any diabetes related endpoint	p=0.029
25%	for microvascular endpoints	p=0.0099
16%	for myocardial infarction	p=0.052
24%	for cataract extraction	p=0.046
21%	for retinopathy at twelve years	p=0.015
33%	for albuminuria at twelve years	p=0.000054



Objectifs  
glycémiques stricts  
voire très stricts

**MAIS**

- Pas d'individualisation du traitement
- Réduction des complications macrovasculaires?
- Risque pondéral
- Risque hypoglycémique

2008

# L'ÉTUDE CLINIQUE DU MOIS CONTRÔLE GLYCÉMIQUE ET MORBI- MORTALITÉ CARDIO-VASCULAIRE CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2

## Résultats des études ACCORD, ADVANCE et VA-Diabetes

R.P. RADERMECKER (1), J.C. PHILIPS (1), B. JANDRAIN (2), N. PAQUOT (3), A.J. SCHEEN (4)

	ACCORD (n = 10.251)	ADVANCE (n = 11.140)	VA-Diabetes (n = 1.791)
Sexe ratio (% hommes)	62	58	97
Age (années)	62	66	60
Durée diabète (années)	10	8	12
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	32,2	28,0	31,3
Tabagisme actif (%)	14	14	17
Antécédents cardio-vasculaires (%)	35	32	40
HbA <sub>1c</sub> médiane à l'inclusion (%)	8,1	7,2	9,4
Cible HbA <sub>1c</sub> groupe intensif (%)	< 6,0	≤ 6,5	< 7
HbA <sub>1c</sub> médiane durant l'étude (%)	6,4 vs 7,5	6,4 vs 7,0	6,9 vs 8,4
<b>Traitement fin d'étude</b>			
Insuline (%)	77 vs 55	41 vs 24	90 vs 74
Metformine (%)	95 vs 87	74 vs 67	60 vs 55
Sulfamides/glinides (%)	87 vs 74	94 vs 62 (*)	55 vs 45
Glitazones (%)	92 vs 58	17 vs 11	72 vs 62(**)
Statines (%)	88 vs 88	46 vs 48	86 vs 83
Aspirine (%)	76 vs 76	57 vs 55	94 vs 91

Vs : groupe intensif *versus* groupe standard

(\*) avec en fonction du protocole même de l'étude 91 % *versus* 2 % de gliclazide à libération modifiée et 3% *versus* 60 % d'autres sulfamides/glinides dans les groupes intensif *versus* témoin, respectivement.

(\*\*) pourcentage de patients traités par rosiglitazone.

	ACCORD (n = 10.251)	ADVANCE (n = 11.140)	VA-DIABETES (n = 1.791)
Suivi médian (années)	3,5	5,0	6,2
Critère CV composite primaire (*) (%)	6,9 vs 7,2	10,0 vs 10,6	25,9 vs 29,3
HR (p)	0,90 (p=0,16)	0,94 (p=0,32)	0,87 (p=0,12)
Décès toutes causes (%)	5,0 vs 4,0	8,9 vs 9,6	?
HR (p)	1,22 (p= 0,04)	0,93 (p=0,28)	1,07 (NS)
Décès d'origine cardio-vasculaire (%)	2,6 vs 1,8	4,5 vs 5,2	1,7 vs 2,1
HR (p)	1,35 (p=0,02)	0,88 (NS)	1,25 (p= 0,36)
Infarctus non mortels (%)	3,6 vs 4,6	2,7 vs 2,8	6,3 vs 6,1
HR (%)	0,76 (p=0,004)	0,98 (NS)	?
AVC non mortels (%)	1,3 vs 1,2	3,8 vs 3,8	?
HR (%)	1,06 (p=0,74)	1,00 (NS)	?

HR : Hasard Ratio. Vs : groupe intensif *versus* groupe standard

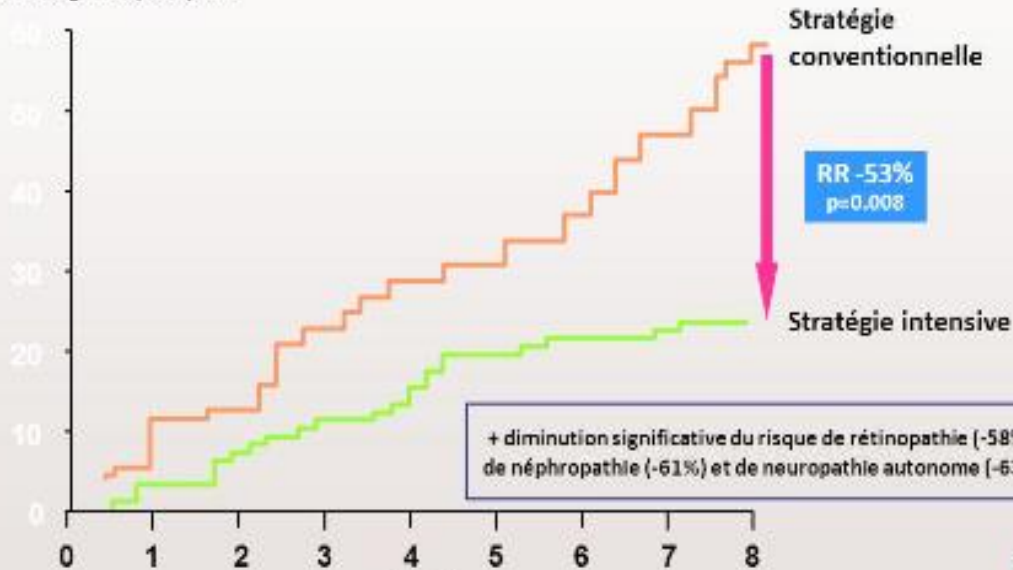
(\*) Critère combinant les décès d'origine cardio-vasculaire, les infarctus non mortels et les AVC non mortels dans ACCORD et ADVANCE et élargi à tous les événements cardio-vasculaires majeurs («MACE») dans VA-Diabetes.

# Vision moins gluco-centrique...

## Etude Steno-2 : résultats à 7.8 ans

Evénements CV majeurs (%)

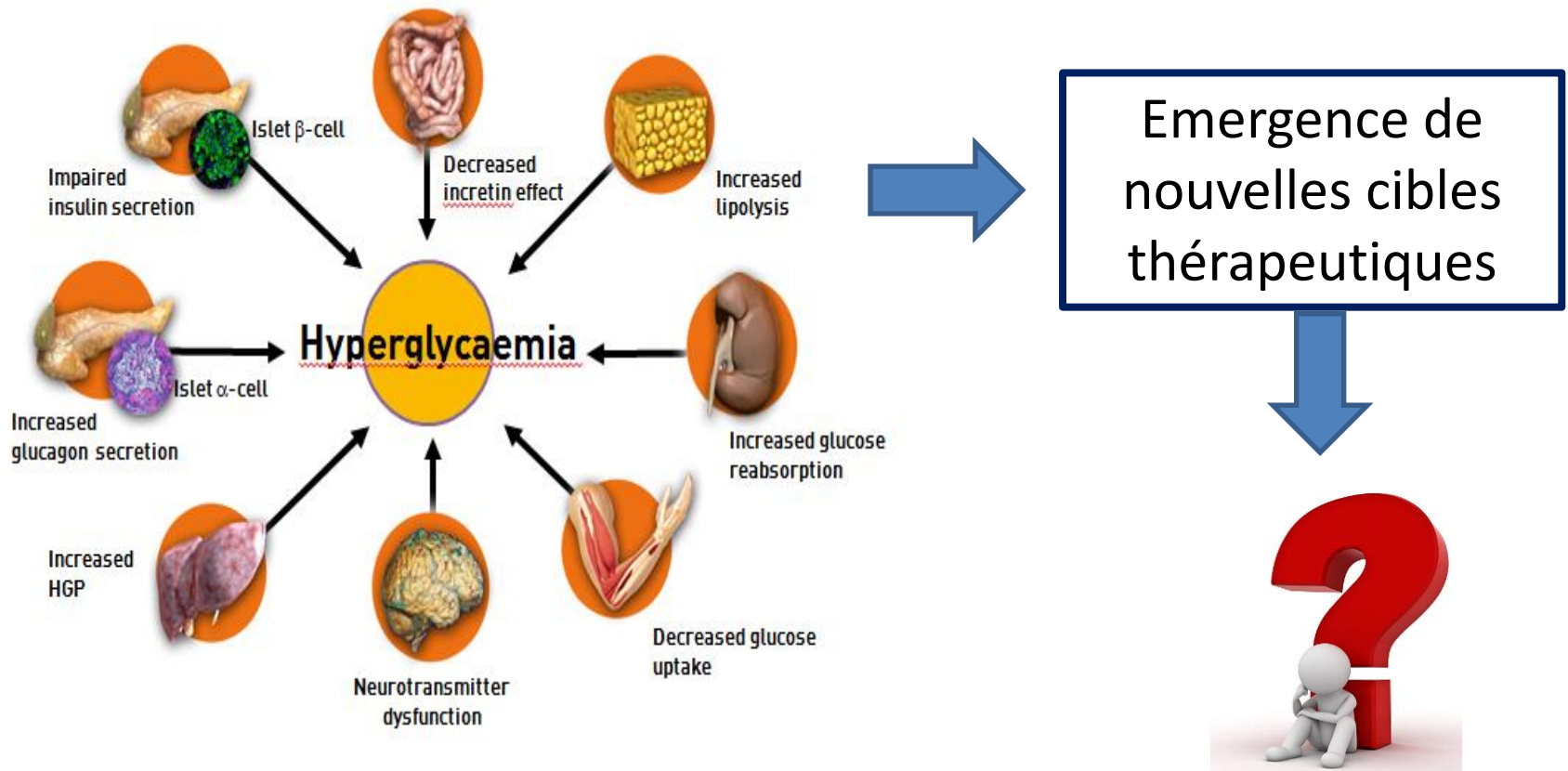
Décès d'origine CV, IDM, AVC



Prise en charge multi-  
risques  
2008

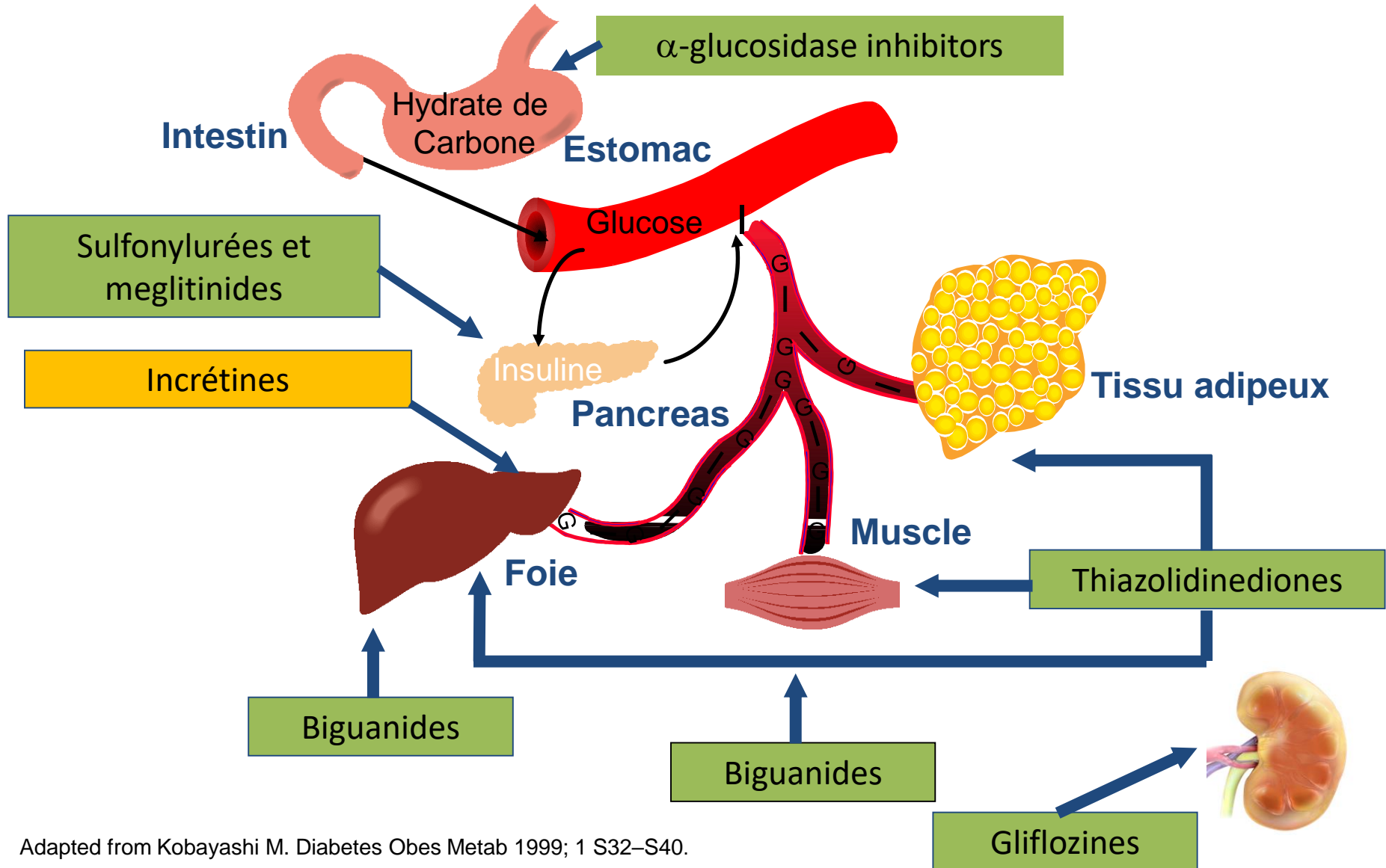
# Evolution de la prise en charge

- Meilleure compréhension de la physiopathologie du diabète de type 2





# Site d'action des médicaments anti-diabétiques



**Position des experts  
ADA-EASD sur la prise en charge  
de l'hyperglycémie chez les patients  
diabétiques de type 2 : une stratégie  
centrée sur le patient**

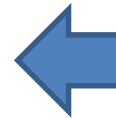
**2012**

ADA : Association Américaine du Diabète  
EASD : Association Européenne pour l'Étude du Diabète



**Stratégie centrée**

**Stratégie centrée  
+ Coût et autres considérations (poids,  
hypoglycémies etc)**



Diabetologia (2015) 58:429–442  
DOI 10.1007/s00125-014-3460-0

POSITION STATEMENT

**Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015:  
a patient-centred approach. Update to a Position Statement  
of the American Diabetes Association and the European  
Association for the Study of Diabetes**

Silvio E. Inzucchi • Richard M. Bergenstal • John B. Buse • Michela Diamant •  
Ele Ferrannini • Michael Nauck • Anne L. Peters • Apostolos Tsapas •  
Richard Wender • David R. Matthews

Diabetologia  
<https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>

CONSENSUS REPORT



**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)**

Melanie J. Davies<sup>1,2</sup> • David A. D'Alessio<sup>3</sup> • Judith Fradkin<sup>4</sup> • Walter N. Kerner<sup>5</sup> • Chantal Mathieu<sup>6</sup> •  
Geltrude Mingrone<sup>7,8</sup> • Peter Rossing<sup>9,10</sup> • Apostolos Tsapas<sup>11</sup> • Deborah J. Wexler<sup>12,13</sup> • John B. Buse<sup>14</sup>



**Stratégie centrée  
+ Coût et autres  
considérations (poids,  
hypoglycémies etc)  
+ Risque CV!!!**

# ADA/EASD 2015:

## Recommandations générales de traitement du DT2

Alimentation saine, contrôle du poids et augmentation de l'activité physique

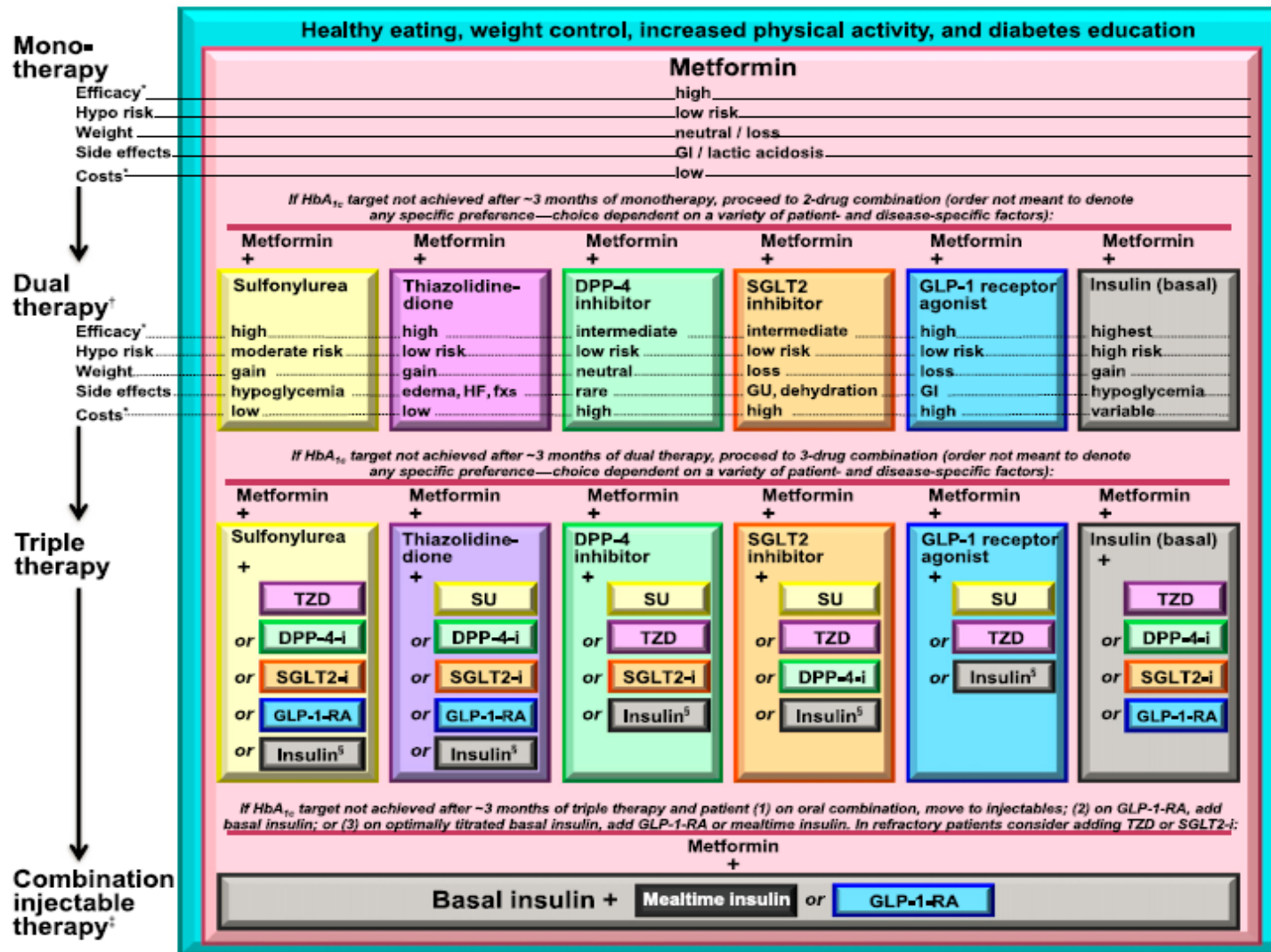
Monothérapie	Bithérapie	Trithérapie	Schémas insuliniques plus complexes
Metformine (ou SU si la metformine n'est pas tolérée)	Metformine + SU TZD DPP-4i GLP-1 RA Insuline (le plus souvent basale)	Metformine + SU + TZD ou DPP-4i ou GLP-1 RA ou insuline TZD + SU ou DPP-4i ou GLP-1 RA ou insuline DPP-4-i + SU ou TZD ou insuline GLP-1 RA + SU ou TZD ou insuline Insuline + TZD ou DPP-4i ou GLP-1 RA	Metformine + Insuline basale + Insuline prandiale ou GLP-1 RA

Intensifier le traitement tous les 3 mois ou l'ajuster en cas de contrôle glycémique insuffisant ( $HbA_{1c} \geq 7\%$ )

# Recommandations internationales pour le diabète

## 2017 :

### Traitements hypoglycémifiants dans le diabète de type 2



# Éléments de décision dans la détermination des objectifs

Plus rigoureux

Moins rigoureux

Motivation du patient

très motivé

peu motivé

Risque d'hypoglycémie  
et autres effets indésirables

bas

élevé

Durée du diabète

diagnostic récent

ancien

Espérance de vie

élevée

courte

Comorbidités

absentes

sévères

Complications CV

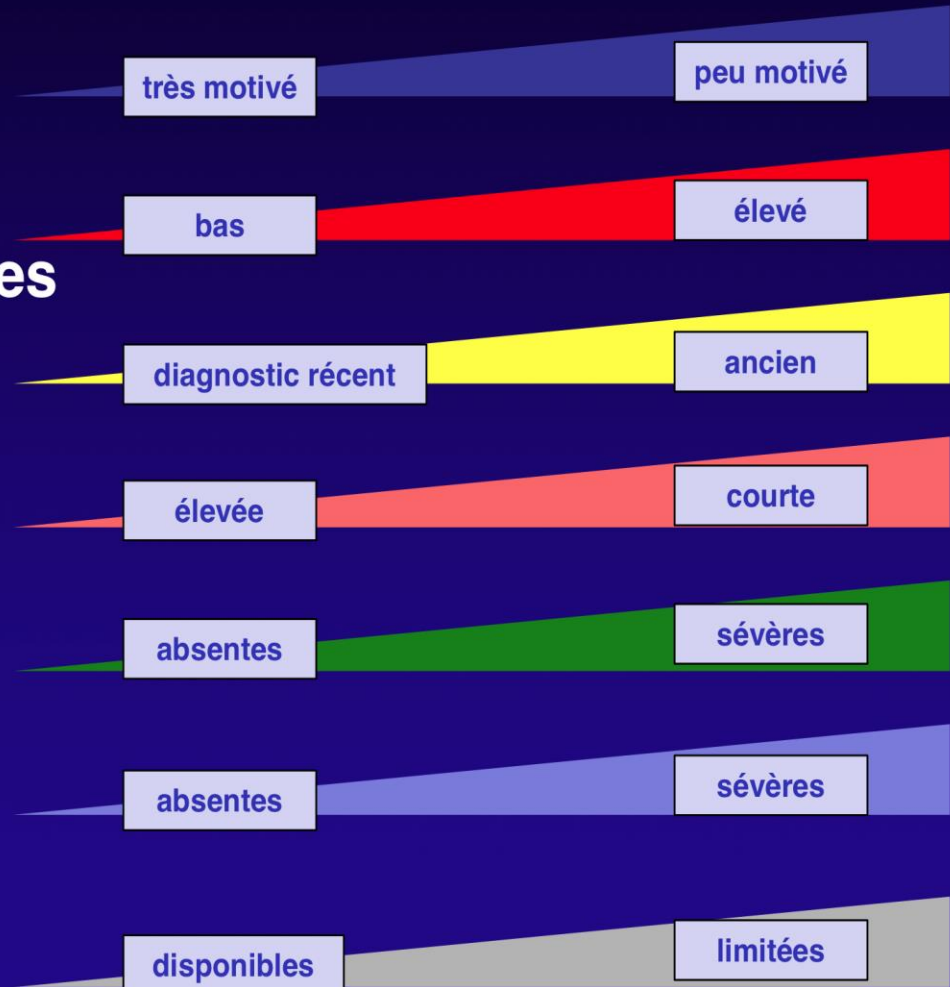
absentes

sévères

Ressources

disponibles

limitées



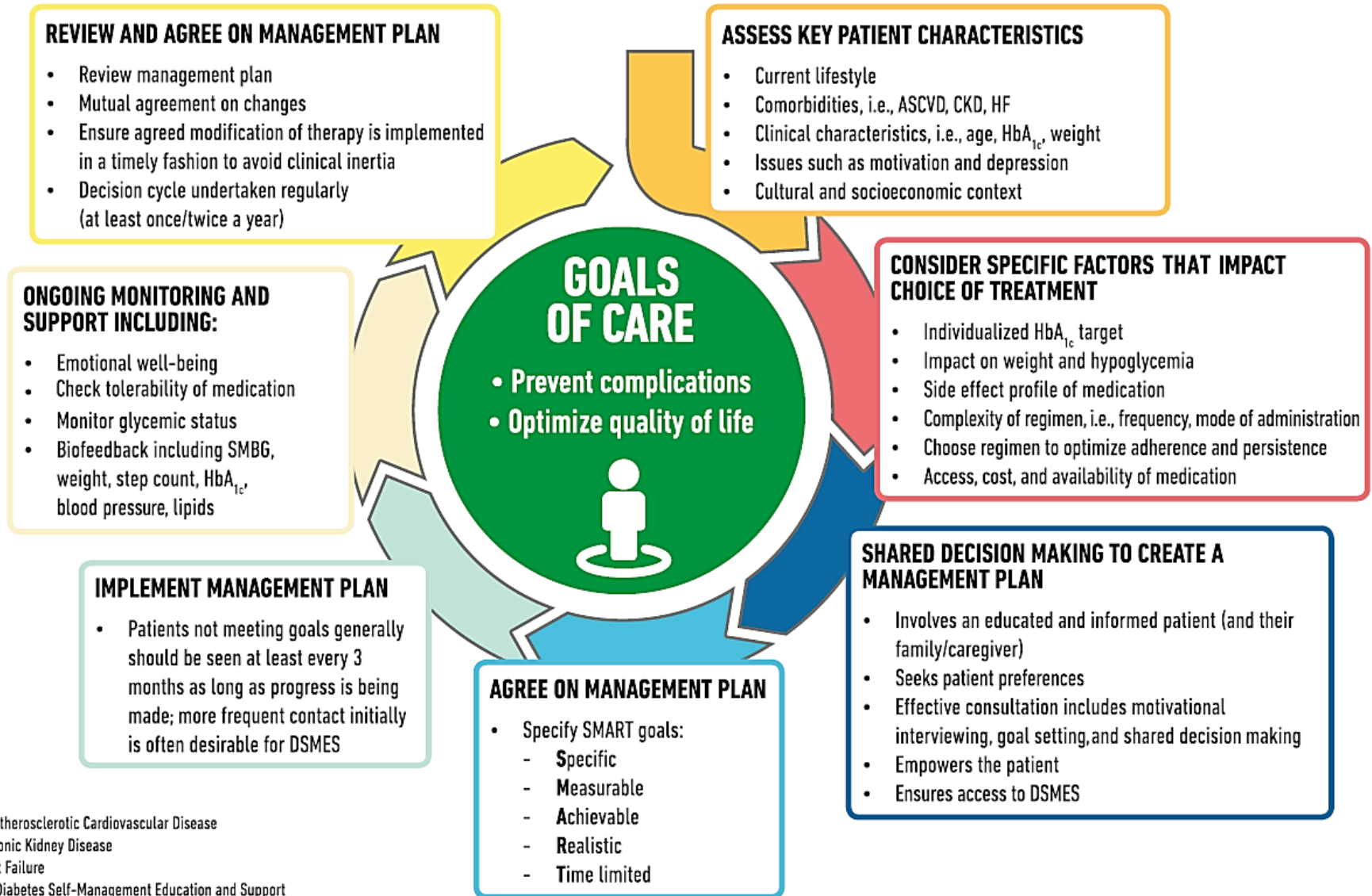


# Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

<https://doi.org/10.2337/dci18-0033>

*Melanie J. Davies,<sup>1,2</sup> David A. D'Alessio,<sup>3</sup>  
Judith Fradkin,<sup>4</sup> Walter N. Kernan,<sup>5</sup>  
Chantal Mathieu,<sup>6</sup> Geltrude Mingrone,<sup>7,8</sup>  
Peter Rossing,<sup>9,10</sup> Apostolos Tsapas,<sup>11</sup>  
Deborah J. Wexler,<sup>12,13</sup> and John B. Buse<sup>14</sup>*

# DECISION CYCLE FOR PATIENT-CENTERED GLYCEMIC MANAGEMENT IN TYPE 2 DIABETES



ASCVD = Atherosclerotic Cardiovascular Disease

CKD = Chronic Kidney Disease

HF = Heart Failure

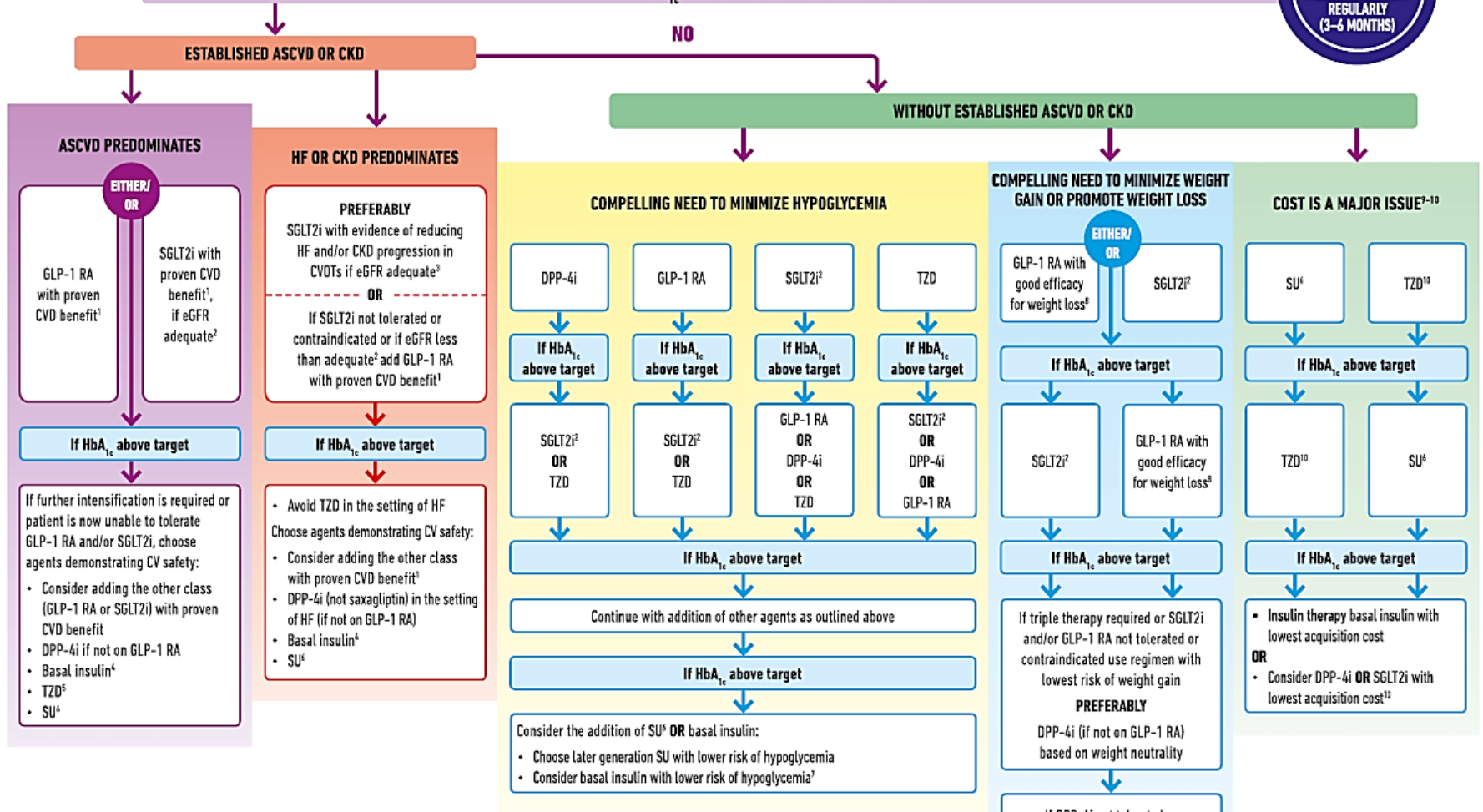
DSMES = Diabetes Self-Management Education and Support

SMBG = Self-Monitored Blood Glucose

# GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

TO AVOID CLINICAL INERTIA REASSESS AND MODIFY TREATMENT REGULARLY (3-6 MONTHS)

FIRST-LINE THERAPY IS METFORMIN AND COMPREHENSIVE LIFESTYLE (INCLUDING WEIGHT MANAGEMENT AND PHYSICAL ACTIVITY)  
IF HbA<sub>1c</sub> ABOVE TARGET PROCEED AS BELOW



1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.  
2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use  
3. Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOTs  
4. Degludec or 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 with lower risk of hypoglycemia  
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 hypoglycemia, 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



# CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN THOSE WITH ESTABLISHED ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE (ASCVD) OR CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD)



**Use metformin unless contraindicated or not tolerated**

**If not at HbA<sub>1c</sub> target:**

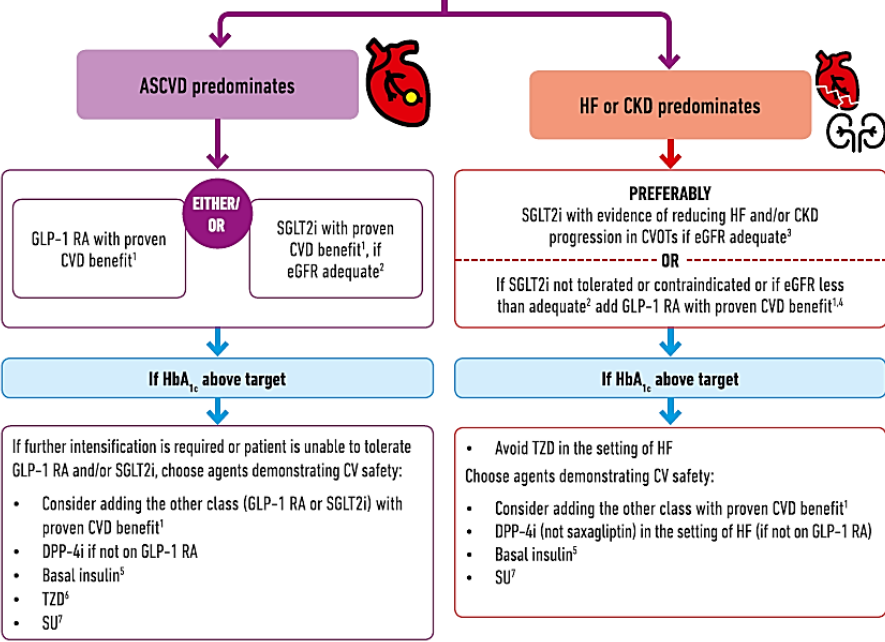
- Continue metformin unless contraindicated (remember to adjust dose/stop metformin with declining eGFR)
- Add SGLT2i or GLP-1 RA with proven cardiovascular benefit<sup>1</sup> (see below)

**If at HbA<sub>1c</sub> target:**

- If already on dual therapy, or multiple glucose-lowering therapies and not on an SGLT2i or GLP-1 RA, consider switching to one of these agents with proven cardiovascular benefit<sup>1</sup> (see below)

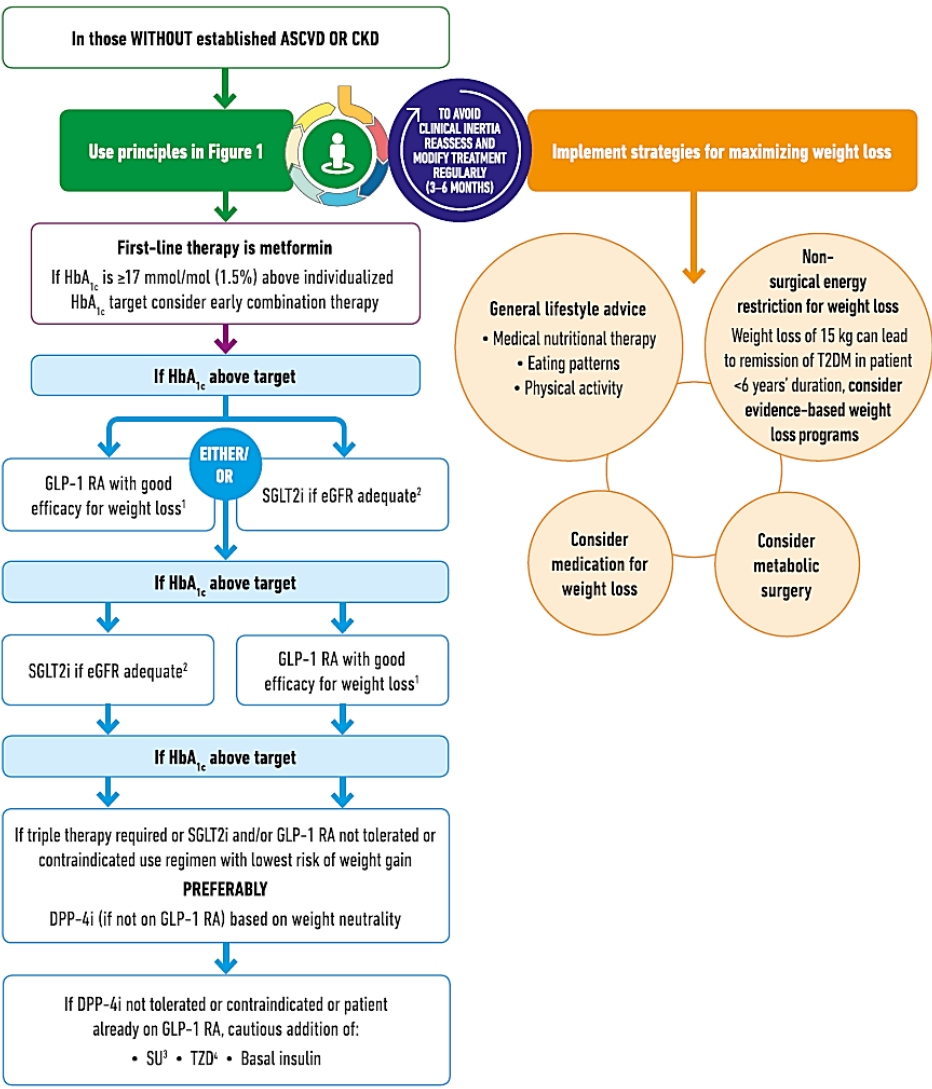
**OR** reconsider/lower individualized target and introduce SGLT2i or GLP-1 RA

**OR** reassess HbA<sub>1c</sub> at 3-month intervals and add SGLT2i or GLP-1 RA if HbA<sub>1c</sub> goes above target



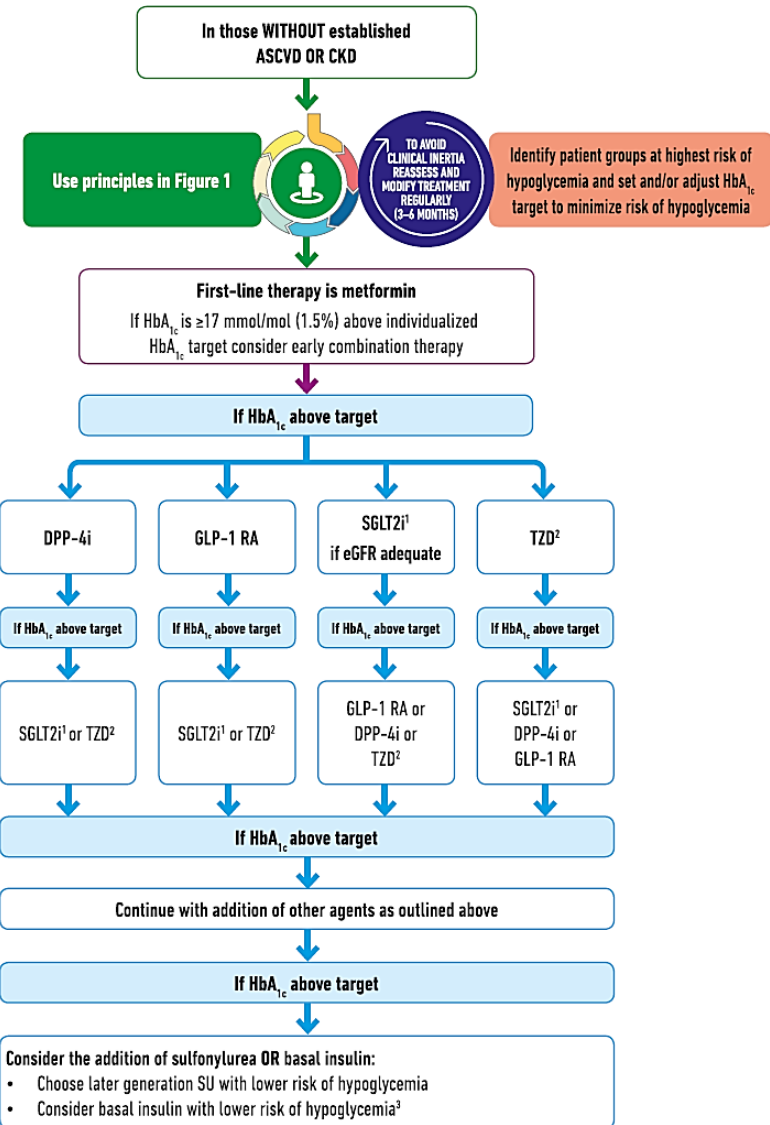
- Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.
- Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
- Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and to reduce CKD progression in CVOTs
- Caution with GLP-1 RA in ESRD
- Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety
- Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
- Choose later generation SU to lower risk of hypoglycemia

# CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IF COMPELLING NEED TO MINIMIZE WEIGHT GAIN OR PROMOTE WEIGHT LOSS

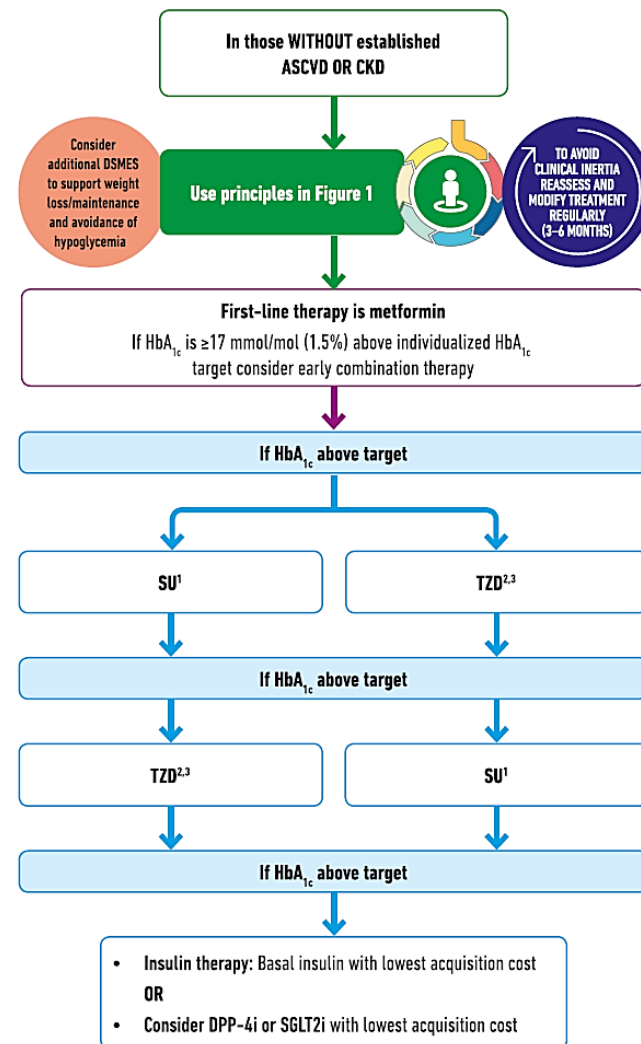


- Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
- Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
- Choose later generation SU with lower risk of hypoglycemia
- Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects

# CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IF COMPELLING NEED TO MINIMIZE HYPOGLYCEMIA



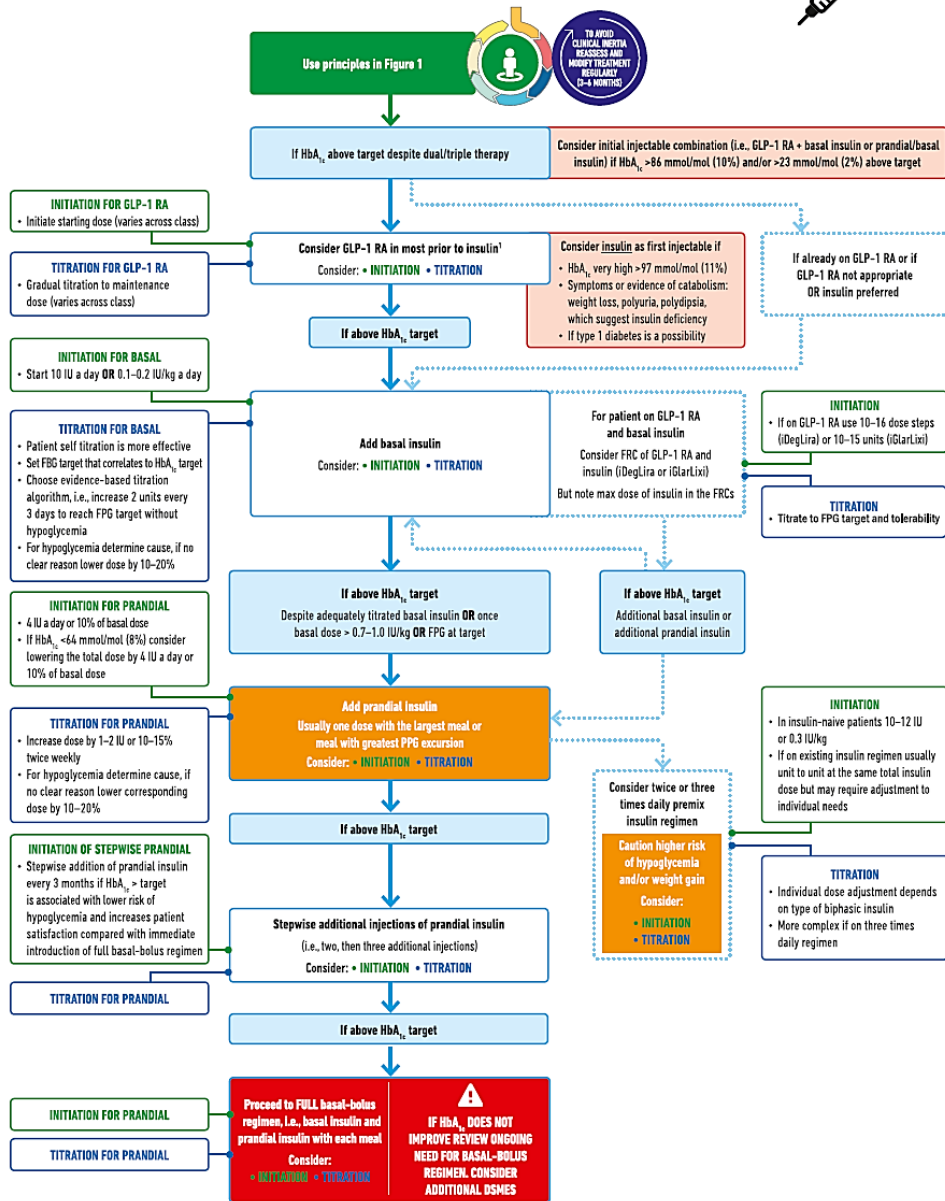
# CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IF COST IS A MAJOR ISSUE



1. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use  
2. Low dose TZDs are better tolerated  
3. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin

1. Choose later generation SU to minimize risk of hypoglycemia  
2. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries, TZD relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper  
3. Low-dose TZDs are better tolerated

# INTENSIFYING TO INJECTABLE THERAPIES



1. Consider choice of GLP-1 RA considering: patient preference, HbA<sub>1c</sub> lowering, weight-lowering effect, or frequency of injection. If CVD, consider GLP-1 RA with proven CVD benefit

# CONSIDERING ORAL THERAPY IN COMBINATION WITH INJECTABLE THERAPIES



## METFORMIN



Continue treatment with metformin

## SGLT2i



If on SGLT2i, continue treatment  
Consider adding SGLT2i if

- Established CVD
- If HbA<sub>1c</sub> above target or as weight reduction aid

## TZD<sup>1</sup>



Stop TZD when commencing insulin OR reduce dose



Beware

- DKA (euglycemic)
- Instruct on sick-day rules
- Do not down-titrate insulin over-aggressively

## SULFONYLUREA



If on SU, stop or reduce dose by 50% when basal insulin initiated

## DPP-4i



Stop DPP-4i if GLP-1 RA initiated



Consider stopping SU if prandial insulin initiated or on a premix regimen

1. Contraindicated in some countries, consider lower dose. This combination has a high risk of fluid retention and weight gain

# Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes

Steven E. Nissen, M.D., and Kathy Wolski, M.P.<sup>1</sup>



N Engl J Med  
Volume 356(24):2457-2471  
June 14, 2007

# Les DPP4 inhibiteurs (« Gliptines »)

## Incrétinopotentiateurs

® Vipidia (Takeda)

® Trajenta (Boehringer Ingelheim)

® Onglyza (AstraZeneca)

® Januvia (MSD)

® Galvus (Novartis Pharma)

Sécrétion d'insuline de manière **glucose-dépendante**  
(glucagon)

Poids: Neutre

Hypoglycémies: Non

Sécurité CV: Neutralité

Tolérance: Bonne

Rein: Adaptation posologie (Trajenta®)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

	Onglyza®	Vipidia®	Januvia®
	SAVOR-TIMI <sup>1</sup>	EXAMINE <sup>2</sup>	TECOS <sup>3</sup>
<b>N</b>	16 500	5380	14735
	saxagliptin	alogliptin	sitagliptin
<b>Established CV disease (%)</b>	78	100	100
<b>Duration of diabetes (years)</b>	12	7,2	11,6
<b>CV medication at baseline (%)</b>			
<b>Statin</b>	73,8	90	80
<b>Anti-platelet</b>	81,3	97	78
<b>ACEI/ARB</b>	78,5	82	-
<b>HbA<sub>1c</sub> at baseline (%)</b>	8,0	8,0	7,2
<b>Definition of primary endpoint</b>	CV death, nf MI, nf stroke	CV death, nf MI, nf stroke	CV death, nf MI, nf stroke, hosp. for unstable angina
<b>HR for primary outcome</b>	HR : 1,00 p=0,99 for superiority p<0,001 for non inferiority	HR : 0,96 p=0,32 for superiority p<0,001 for non inferiority	HR : 0,98 p=0,65 for superiority p<0,001 for non inferiority
<b>HR for secondary outcome</b>	HR : 1,02 p=0,66	HR : 0,95 p=0,26	NS
<b>HR for hospitalization for HF</b>	HR : 1,27 p=0,007	—	HR: 1 p=0,98

## Boehringer Ingelheim présente l'ensemble des résultats de l'essai CARMELINA® mené sur les événements cardiovasculaires survenus lors du développement clinique de Trajenta®

- Trajenta® s'est avéré comparable en termes de sécurité cardiovasculaire et rénale à long terme par rapport au placebo administré chez des adultes souffrant d'un diabète de type 2<sup>1</sup>
- Les résultats de l'étude CARMELINA® ont été présentés, aujourd'hui, lors de la 54<sup>e</sup> réunion annuelle de l'EASD

# Linagliptine®

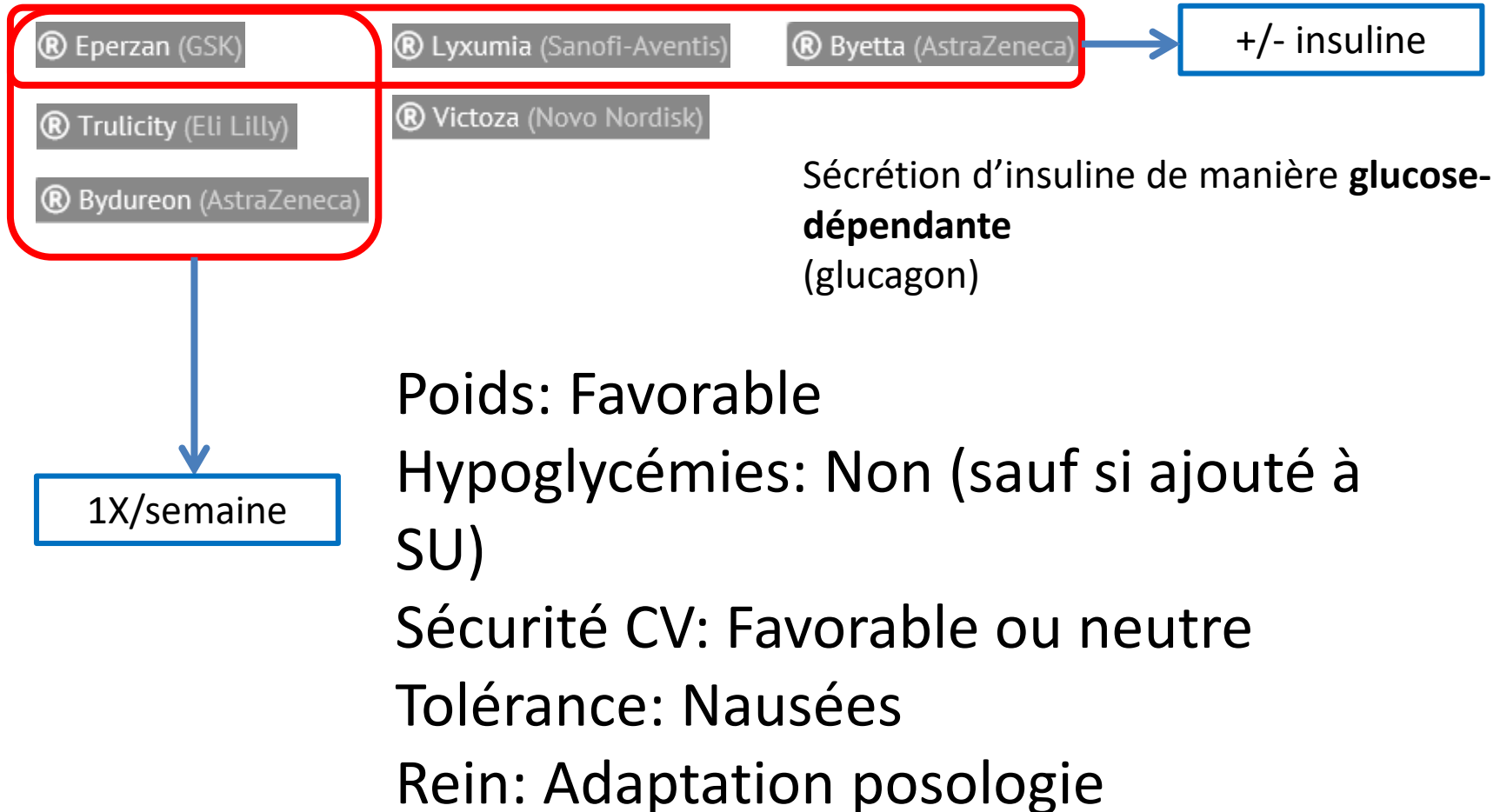
### À propos de CARMELINA®

CARMELINA® est un essai clinique international, randomisé, à double insu, contrôlé versus placebo portant sur 6979 adultes souffrant d'un diabète de type 2 issus de 27 pays, qui ont été étudiés dans plus de 600 centres pendant une durée moyenne de 2,2 ans<sup>2\*</sup>. L'étude a été conçue pour évaluer l'effet de la linagliptine (5 mg une fois par jour) par rapport à un placebo (tous deux en complément du traitement de référence), en termes de survenue d'événements cardiovasculaires chez des adultes présentant un diabète de type 2 et un risque cardiovasculaire élevé, dont la plupart présentaient également une maladie rénale<sup>2\*</sup>. Cette population à haut risque de maladie cardiovasculaire et/ou rénale est représentative des patients examinés par les médecins dans leur pratique quotidienne<sup>1</sup>. Le traitement de référence comprenait à la fois des hypoglycémifiants et des médicaments cardiovasculaires (y compris des antihypertenseurs et des hypolipémiants).

L'étude CARMELINA® a été menée sous la supervision d'un comité de direction universitaire de l'essai et de la Diabetes Alliance de Boehringer Ingelheim et Eli Lilly and Company. Par rapport à d'autres essais, dont les résultats ont été récemment présentés, sur les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) en cas de diabète de type 2, l'étude CARMELINA® incluait le nombre le plus élevé de patients insuffisants rénaux.



# Les incrétines injectables (incrétinomimétiques)





# GLP-1 RAs

## Human GLP-1 Backbone

## Exendin-4 Backbone

Trulicity

QW

**Dulaglutide**  
 Dimeric DPP-4 resistant human GLP-1 genetically fused to the Fc domain of IgG4 (t<sub>1/2</sub> = 5 days)

**Albiglutide**  
 DPP-4 resistant human GLP-1 dimer genetically fused to human albumin (t<sub>1/2</sub> = 5 days)

Eperzan

QD

**Liraglutide**  
 Acetylated GLP-1 analog; Acetylation allows for association with albumin (t<sub>1/2</sub> = 13 hours)

Victoza

Byetta

BID

**Exenatide BID**  
 Synthetic exendin-4 peptide; 50% homologous to human GLP-1 and resistant to DPP-4 degradation (t<sub>1/2</sub> = 2.4 hours)

**Exenatide QW**  
 Exenatide encased in microspheres which slowly hydrolyze and extend release (t<sub>1/2</sub> = 2.4 hours)

Bydureon

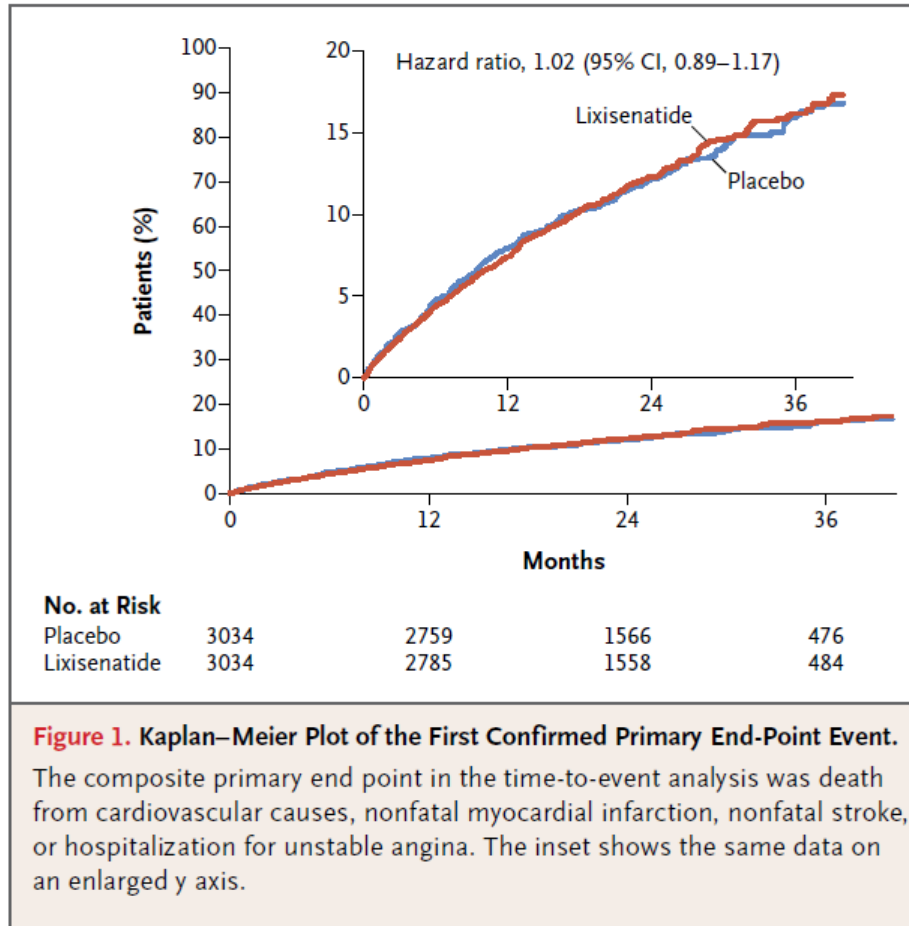
QD

**Lixisenatide**  
 Synthetic exendin-4 peptide; C-terminal modification adding 6 lysine residues and removing 1 proline (t<sub>1/2</sub> = 3 hours)

Lyxumia

# Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome

Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., Brian Claggett, Ph.D., Rafael Diaz, M.D.,  
for the ELIXA Investigators\* N Engl J Med 2015;373:2247-57.



**Non-infériorité du  
lixisenatide  
(Lyxumia®) vs  
placebo**

**Sécurité CV  
démontrée  
(exigence FDA OK)**

**Pas de supériorité  
démontrée**

## CONCLUSIONS

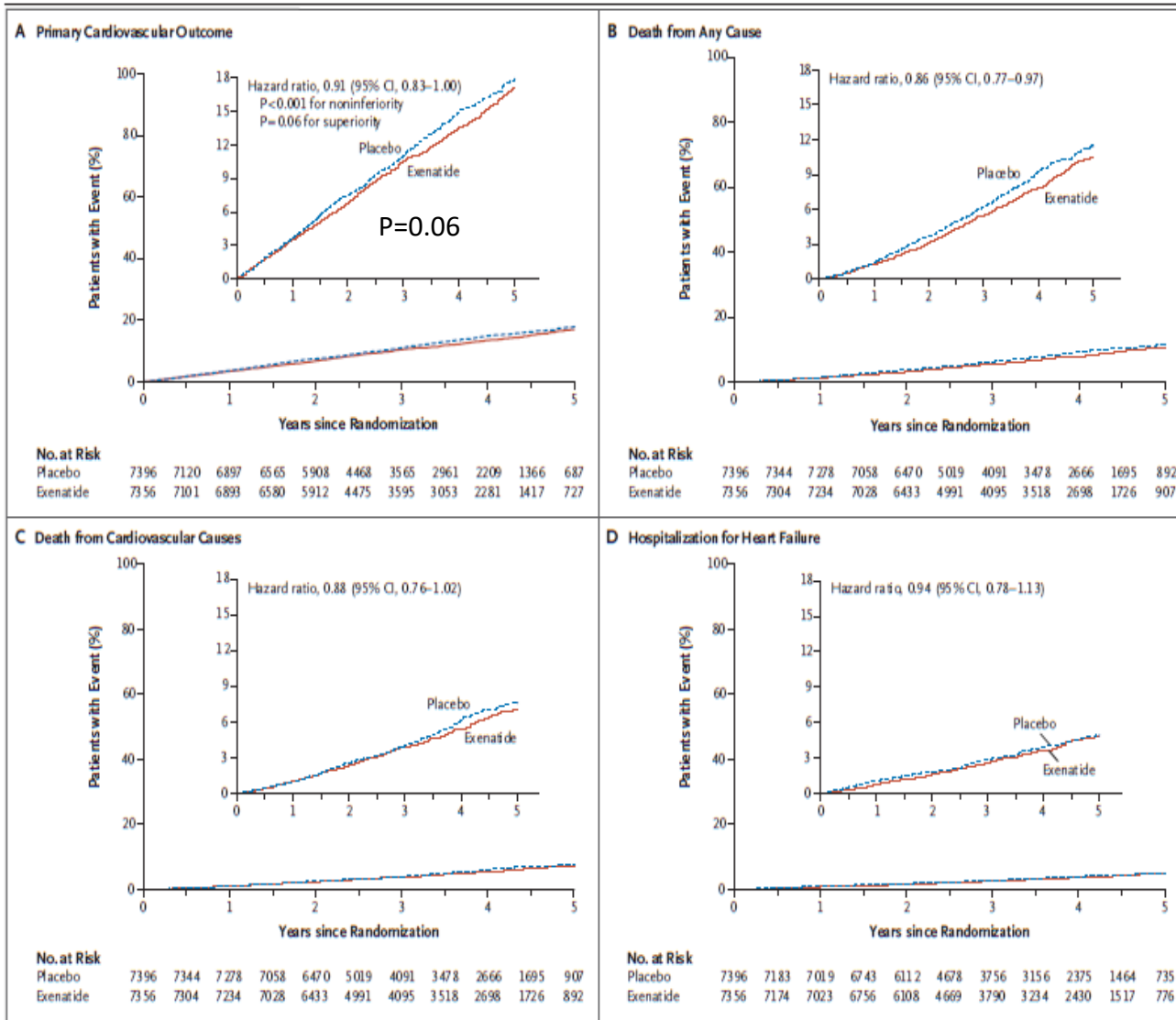
In patients with type 2 diabetes and a recent acute coronary syndrome, the addition of lixisenatide to usual care did not significantly alter the rate of major cardiovascular events or other serious adverse events. (Funded by Sanofi; ELIXA ClinicalTrials.gov number, NCT01147250.)

# Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

EXSCEL Study Group\*

Rury R. Holman, F.Med.Sci., M. Angelyn Bethel, M.D., Robert J. Mentz, M.D.,

N Engl J Med 2017;377:1228-39.



**Non-infériorité de l'exénatide LAR (Bydureon®) vs placebo**

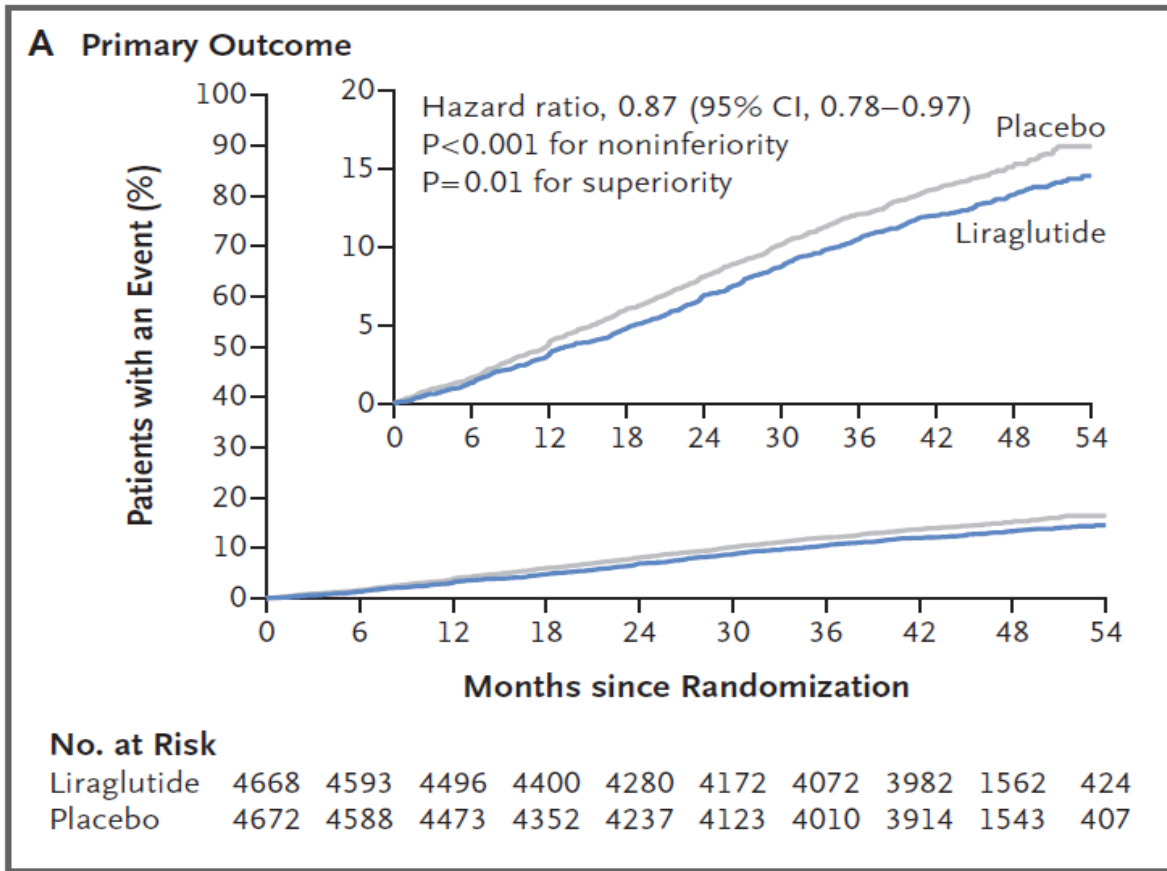
**Sécurité CV démontrée (exigence FDA OK)**

**Pas de supériorité démontrée**

**NB : Analyse statistique hiérarchisée !**

# Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Steven P. Marso, M.D., Gilbert H. Daniels, M.D., Kirstine Brown-Frandsen, M.D., Peter Kristensen, M.D., E.M.B.A., Johannes F.E. Mann, M.D., Michael A. Nauck, M.D., Steven E. Nissen, M.D., Stuart Pocock, Ph.D., Neil R. Poulter, F.Med.Sci., Lasse S. Ravn, M.D., Ph.D., William M. Steinberg, M.D., Mette Stockner, M.D., *et al.*, for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators\*



- **17 %, p = 0.01**
- **Supériorité**
- **Victoza®**

**Critère primaire**  
 Mortalité CV, IDM non-fatal, ou AVC non-fatal

# Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial

[Prof Adrian F Hernandez, MD](#) • [Jennifer B Green, MD](#) • [Salim Janmohamed, MB](#) • [Prof Ralph B D'Agostino Sr, PhD](#) • [Prof Christopher B Granger, MD](#) • [Nigel P Jones, MA](#) • et al. [Show all authors](#) • [Show footnotes](#)

Published: October 02, 2018 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X) •



46/20 comp

## Agonistes des récepteurs du GLP-1 et études cardiovasculaires

Nom générique	Nom commercial	Etude cardiovasculaire	
Exénatide	Byetta®	Pas d'étude	
Exénatide LAR	Bydureon®	EXSCEL	=
Lixisénatide	Lyxumia®	ELIXA	=
Liraglutide	Victoza®	LEADER	+
Albiglutide	Eperzan®	HARMONY	+
Dulaglutide	Trulicity®	REWIND	+
Sémaglutide	Non connu	SUSTAIN-6	

**Tableau III.** Résumé des résultats cardiovasculaires dans les études testant spécifiquement un médicament antidiabétique et ayant démontré une protection cardiovasculaire (supériorité versus placebo ou groupe témoin).

Études	UKPDS [15]	PROactive [19]	EMPA-REG OUTCOME [42]	LEADER [47]	SUSTAIN-6 [11]
Suivi (années)	10,7	2,8	3,1	3,8	2,1
Patients (n)	753	5.238	7.020	9.340	3.297
Antidiabétique	Metformine	Pioglitazone	Empagliflozine	Liraglutide	Semaglutide
Critère CV composite†	ND	0,90 [0,80-1,02] <i>p</i> = 0,095**	0,86 [0,74-0,99] <i>p</i> < 0,001	0,87 [0,78-0,97] <i>p</i> = 0,01	0,74 [0,58-0,95] <i>p</i> = 0,02
Infarctus du myocarde†	0,61 [0,41-0,89] <i>p</i> = 0,01	0,83 [0,65-1,06] NS	0,87 [0,70-1,09] <i>p</i> = 0,23	0,86 [0,73-1,00] <i>p</i> = 0,046	0,74 [0,51-1,08] <i>p</i> = 0,12
AVC†	0,59 [0,29-1,18] <i>p</i> = 0,13	0,81 [0,61-1,07] NS	1,18 [0,89-1,56] <i>p</i> = 0,26	0,86 [0,71-1,06] <i>p</i> = 0,16	0,61 [0,38-0,99] <i>p</i> = 0,04
Insuffisance cardiaque†	0,73 [0,27-1,97] <i>p</i> = 0,41	1,40 (ND) <i>p</i> = 0,007	0,65 [0,50-0,85] <i>p</i> = 0,002	0,87 [0,73-1,05] <i>p</i> = 0,14	1,11 [0,77-1,61] <i>p</i> = 0,57
Mortalité CV†	0,58 [0,37-0,91] <i>p</i> = 0,017*	ND	0,62 [0,49-0,77] <i>p</i> < 0,001	0,78 [0,66-0,93] <i>p</i> = 0,007	0,98 [0,65-1,48] <i>p</i> = 0,92
Mortalité globale†	0,64 [0,45-0,91] <i>p</i> = 0,011	0,96 [0,78-1,18] NS	0,68 [0,57-0,82] <i>p</i> < 0,001	0,85 [0,74-0,97] <i>p</i> = 0,02	1,05 [0,74-1,50] <i>p</i> = 0,79

† Hazard ratio, HR [intervalles de confiance à 95 %, IC 95 %].

\* Décès liés au diabète et non décès CV stricts.

\*\* Critère composite secondaire principal : HR = 0,84 [IC 95 % : 0,72-0,98] ; *p* = 0,027.

AVC : accident vasculaire cérébral. CV : cardiovasculaire. ND : non disponible. NS : non significatif.

**A.-J. Scheen**



# SGLT2 Inhibiteurs (« Gliflozines »)

® Invokana (Janssen-Cilag)

Perte urinaire de glucose

® Jardiance (Boehringer Ingelheim)

® Forxiga (AstraZeneca)

Poids: Favorable

Hypoglycémies: Non

Sécurité CV: Oui!

Tolérance: infections UG

Rein: Adaptation posologie

# Protection cardio-rénale par les inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines) : d'EMPA-REG OUTCOME à CANVAS

Pr ANDRÉ J. SCHEEN<sup>a,b</sup>, Drs PHILIPPE ERNEST<sup>b</sup> et BERNARD JANDRAIN<sup>a,b</sup>

Rev Med Suisse 2017; 13: 1421-6

**TABLEAU 3** Comparaison des principaux résultats cliniques dans les études EMPA-REG OUTCOME et CANVAS

Résultats exprimés par les «hasard ratio» (avec intervalles de confiance à 95% et valeurs de p quand disponibles). NS: non significatif. AVC: accident vasculaire cérébral. CV: cardiovasculaire.

(\*) Mortalité CV, infarctus non mortel, AVC non mortel. (\*\*) Progression vers la macroprotéinurie, doublement de la créatininémie, recours à une thérapie de remplacement de l'épuration rénale ou décès lié à la maladie rénale. (\*\*\*) Réduction soutenue du débit de filtration glomérulaire de  $\geq 40\%$ , recours à une thérapie de remplacement de l'épuration rénale ou décès lié à la maladie rénale.

Essais cliniques	Critère CV composite primaire (*)	Infarctus du myocarde (fatal ou non)	AVC ischémique (fatal ou non)	Mortalité CV	Mortalité totale	Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	Événements rénaux composites
<b>EMPA-REG OUTCOME<sup>3,4</sup></b>	0,86 (0,74-0,99) p = 0,04	0,87 (0,70-1,09) p = 0,23	1,18 (0,89-1,56) p = 0,26	0,62 (0,49-0,77) p < 0,001	0,68 (0,57-0,82) p < 0,001	0,65 (0,50-0,85) p = 0,002	0,61 (**) (0,53-0,70) p < 0,001
<b>CANVAS<sup>16</sup></b>	0,86 (0,75-0,97) p = 0,02	0,85 (0,69-1,05) NS	0,90 (0,71-1,15) NS	0,87 (0,72-1,06) NS	0,87 (0,74-1,01) NS	0,67 (0,52-0,87) p < 0,001	0,60 (***) (0,47-0,77) p < 0,001



Dear Prof. Radermecker,

Following on your request (during our last visit) to be informed about the topline results of our clinical trial DECLARE, it is with great pleasure I would like to inform you, that today AstraZeneca announced **positive results from the Phase III DECLARE-TIMI 58 cardiovascular (CV) outcomes trial (CVOT)** for dapagliflozin, the broadest SGLT2 inhibitor CVOT conducted to date. As you know, the trial evaluated the CV outcomes of dapagliflozin vs. placebo over a period of up to five years, across 33 countries and in more than 17,000 adults with type-2 diabetes (T2D) who have multiple CV risk factors or established CV disease.

In DECLARE (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events)-TIMI 58 trial, dapagliflozin met its primary safety endpoint of non-inferiority for major adverse cardiovascular events (MACE). Dapagliflozin achieved a statistically-significant reduction in the composite endpoint of hospitalisation for heart failure (hHF) or CV death, one of the two primary efficacy endpoints. Additionally, fewer MACE events were observed with dapagliflozin for the other primary efficacy endpoint, however, this did not reach statistical significance. Data from DECLARE-TIMI 58 confirmed the well-established safety profile of dapagliflozin.

**America Heart Association (AHA)  
congress on Saturday November 10<sup>th</sup>!**

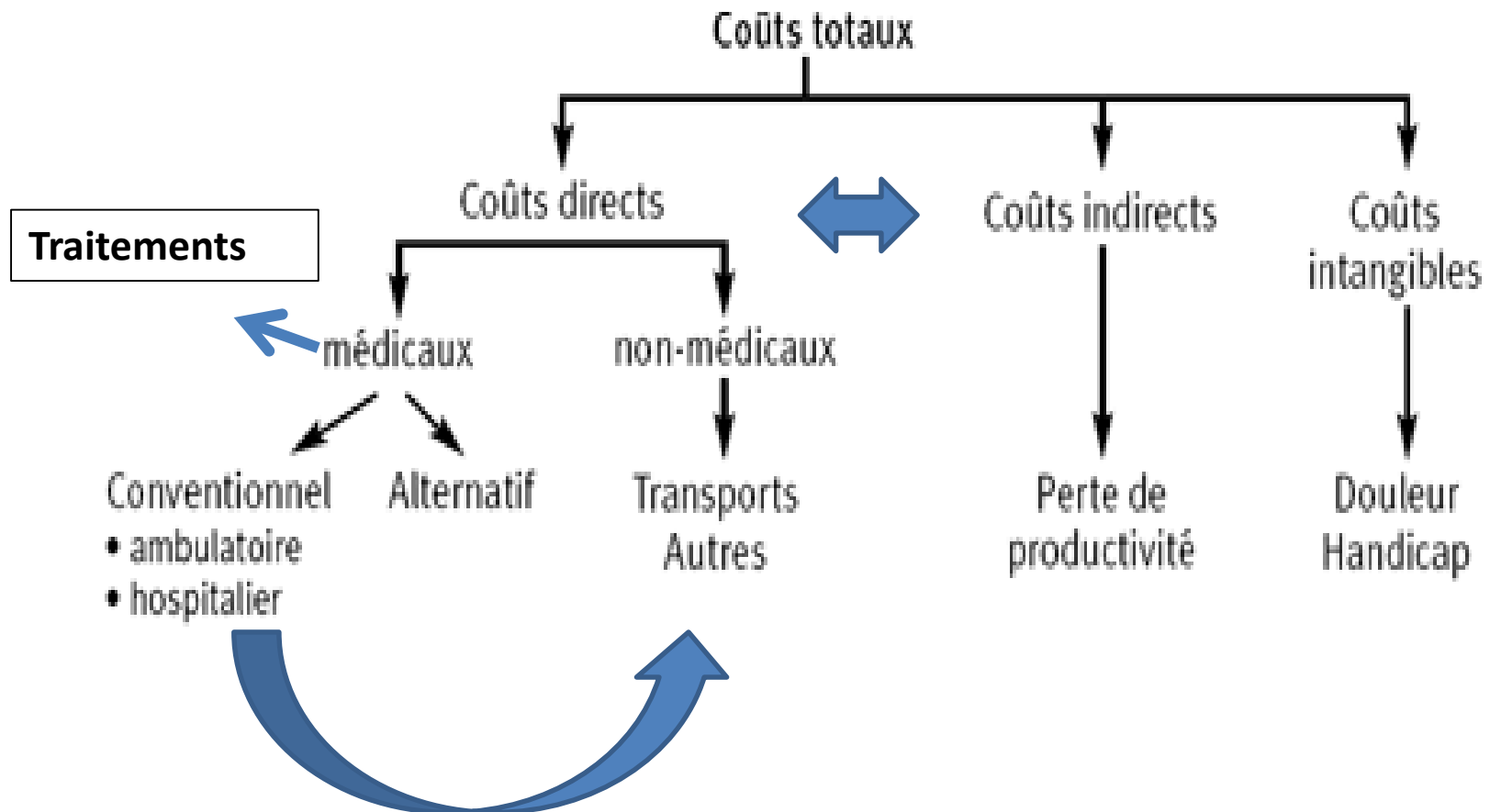
# Propriétés des antidiabétiques courants

	Metformine	DPP4i	SGLT2i	SU / Glinides	GLP1RA	Insuline
Hypoglycémie	Neutre	Neutre	Neutre	SU : modérée à sévère ; GLIN : légère à modérée	Neutre	Modérée à sévère
Poids	Légère perte	Neutre	Perte	Augmentation	Perte	Augmentation
Néphropathie/ sphère génito-urinaire	Contre-indiquée aux stades 3B, 4, 5	Ajustement posologique (sauf linagliptine)	Risque d'infections génitales	Risque accru d'hypoglycémie	Exénatide contre- indiqué si ClCr < 30mg/ml	Risque accru d'hypoglycémie et rétention hydrique
Effets indésirables gastro-intestinaux	Modérés	Neutre	Neutre	Neutre	Modérés	Neutre
Insuffisance cardiaque	Neutre	Neutre <sup>§</sup>	Neutre	Neutre	Neutre	Neutre
Cardiovasculaire	Potentiellement favorable	Neutre	Positif	?	Positif Neutre	Neutre
Os	Neutre	Neutre	Neutre jusqu'à perte de masse osseuse*	Neutre	Neutre	Neutre

\* Empagliflozine : aucun risque accru de fracture osseuse et diminution de la densité osseuse ; Canagliflozine : risque accru de fracture osseuse et diminution de la densité osseuse  
(<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm461449.htm>)

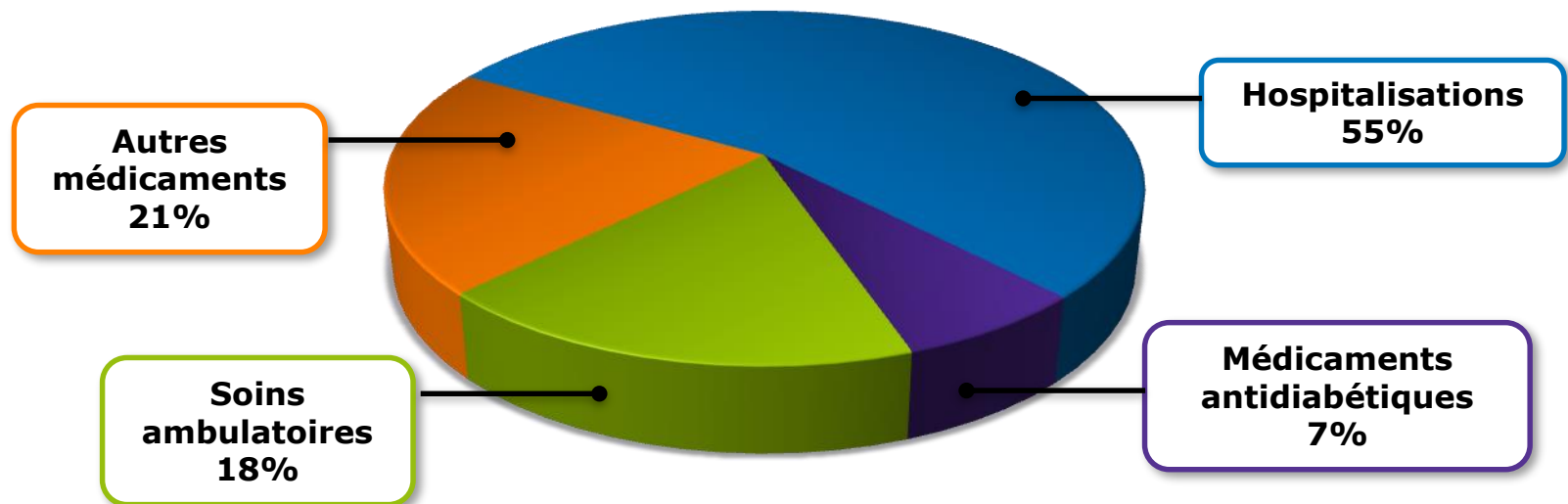
§ Étude SAVOR-TIMI 53 : risque accru d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les patients souffrant de diabète de type 2 et présentant un risque cardiovasculaire accru et traités par saxagliptine versus placebo (hazard ratio = 1,27 ; 95 % CI, 1,07 à 1,51 ; p=0,007) (Scirica B. et al., NEJM, 2013 ; 369:1317-1326)  
SU = sulfonylurée ; GLIN = glinides ; SGLT2i = inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2

# Aspects pharmaco-économiques



# Coûts du diabète en Europe (CODE-2 study)

Distribution des coûts pour un diabétique de type 2



# Post-Steno....

2018 Oct 6. doi: 10.1007/s00125-018-4739-3. [Epub ahead of print]

[Diabetologia](#)

pp 1–9 | [Cite as](#)

A cost analysis of intensified vs conventional multifactorial therapy in individuals with type 2 diabetes: a post hoc analysis of the Steno-2 study

## Methods

In 1993, 160 Danish individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria were randomised to conventional or intensified multifactorial target-driven intervention for 7.8 years. Information on direct healthcare costs was retrieved from health registries, and the costs in the two groups of participants were compared by bootstrap *t* test analysis.

## Results

Over 21.2 years of follow-up, there was no difference in total direct medical costs between the intensified treatment group, €12,126,900, and the conventional treatment group, €11,181,700 ( $p = 0.48$ ). The mean cost per person-year during 1996–2014 was significantly lower in the intensified treatment group (€8725 in the intensive group and €10,091 in the conventional group,  $p = 0.045$ ). The main driver of this difference was reduced costs associated with inpatient admissions related to cardiovascular disease ( $p = 0.0024$ ).

Article original

**Coût des consommations de soins après un infarctus du myocarde en France : une estimation à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB)**

**Costs of healthcare resource consumption after a myocardial infarction in France: An estimate from a medicoadministrative database (GSB)**

F. Philippe <sup>a</sup>, P. Blin <sup>a</sup>, S. Bouée <sup>a, R, B</sup>, C. Laurendeau <sup>a</sup>, E. Torretton <sup>a</sup>, J. Gourmelin <sup>a</sup>, M. Velkovski-Rouyer <sup>a</sup>, L. Levy-Bachelot <sup>a</sup>, G. Steg <sup>a, \*</sup>

[Show more](#)

<https://doi.org/10.1016/j.ancard.2016.12.004>

[Get rights and content](#)

**Estimer les coûts médicaux de l'infarctus du myocarde (IdM) entre l'année précédant l'IdM et l'année suivant cet évènement.**

#### **Patients et méthodes**

Une cohorte historique de patients ayant eu un IdM en France entre 2007 et 2011 a été extraite de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (échantillon au 1/97<sup>e</sup>, représentatif des sujets couverts par l'Assurance maladie).

#### **Résultats**

Au total 1920 sujets ont été identifiés avec un IdM, 2 tiers étaient des hommes, l'âge moyen était de 67 ans, 20,6 % avaient un diabète, 37,6 % une hypercholestérolémie et 82,4 % une hypertension. Le coût annuel du point de vue sociétal était de 4548 € avant l'infarctus et de 12 679 € après. Le coût lié aux hospitalisations est passé de 1616 € avant l'IdM à € 6470 après. Le coût des soins de ville est passé de 2932 € avant l'IdM à 6208 € après. Cette augmentation a touché toutes les catégories de soins de ville : les coûts des transports ont été multipliés par 4, les coûts liés aux honoraires médicaux et aux tests de laboratoire ont triplé, le coût des médicaments a doublé et le coût des auxiliaires médicaux a augmenté, dans une moindre mesure. Le coût lié à l'hospitalisation pour l'IdM était de 5876 € et a été exclu des coûts précédents.

#### **Conclusion**

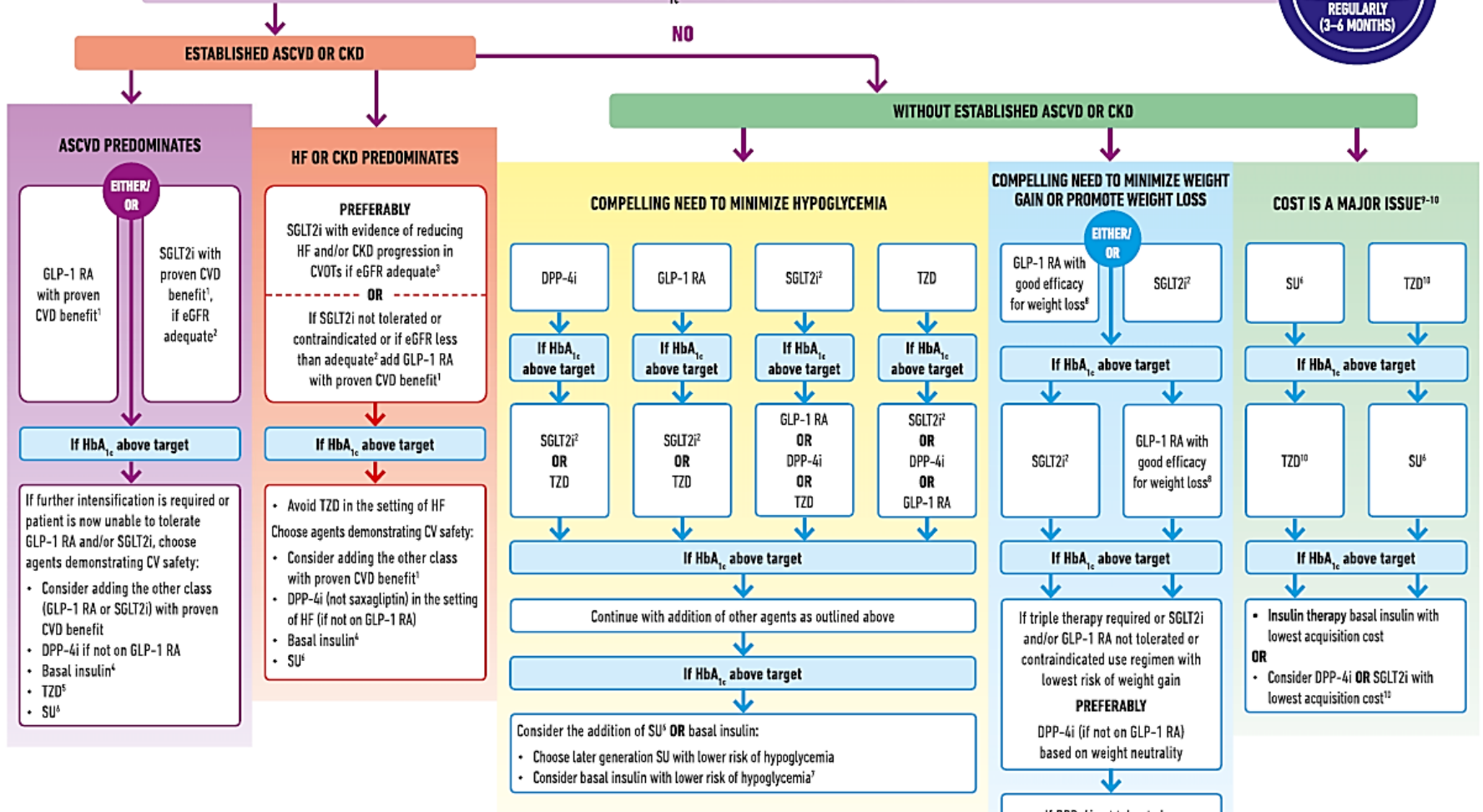
Le coût sociétal des consommations de soins a été multiplié par 3 sur l'année suivant un IdM, comparativement à l'année précédant cet évènement.



# GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

TO AVOID CLINICAL INERTIA REASSESS AND MODIFY TREATMENT REGULARLY (3-6 MONTHS)

FIRST-LINE THERAPY IS METFORMIN AND COMPREHENSIVE LIFESTYLE (INCLUDING WEIGHT MANAGEMENT AND PHYSICAL ACTIVITY)  
IF HbA<sub>1c</sub> ABOVE TARGET PROCEED AS BELOW



1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.  
2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use  
3. Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOTs  
4. Degludec or 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 with lower risk of hypoglycemia  
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 hypoglycemia, 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



- L'arsenal thérapeutique est vaste
- Bonne connaissance des pharmacopées disponibles (formation continue)
- Fixer un objectif glycémique
- Choisir sa ou ses classes médicamenteuses selon les comorbidités
- Travail en équipe (Gps ↔ SPs ↔ Pharma)



<http://www.diabete-abd.be/>

**Editorial**

# Primum non nocere

Dr Régis Radermecker, Rédacteur en Chef,  
CHU du Sart Tilman

« *Primum non nocere* » est une locution latine qui signifie « *d'abord, ne pas nuire* ». C'est l'un des principaux préceptes appris aux étudiants en médecine et que tout praticien de l'art de guérir se doit de garder à l'esprit.

