

Médicaments pour la prise en charge de l'obésité : Les nouveautés



Un rêve qui devient réalité ?

Jusqu'ici...

des médicaments peu/pas efficaces

Orlistat – Xenical/Alli

Pilules brûle-graisses

des médicaments dangereux pour la santé

Mediator (amphétamine)

Rimonabant (cannabinoïde)

Extraits thyroïdiennes (hyperthyroïdie)

2 nouveautés !

Setmelanotide (IMCIVREE)

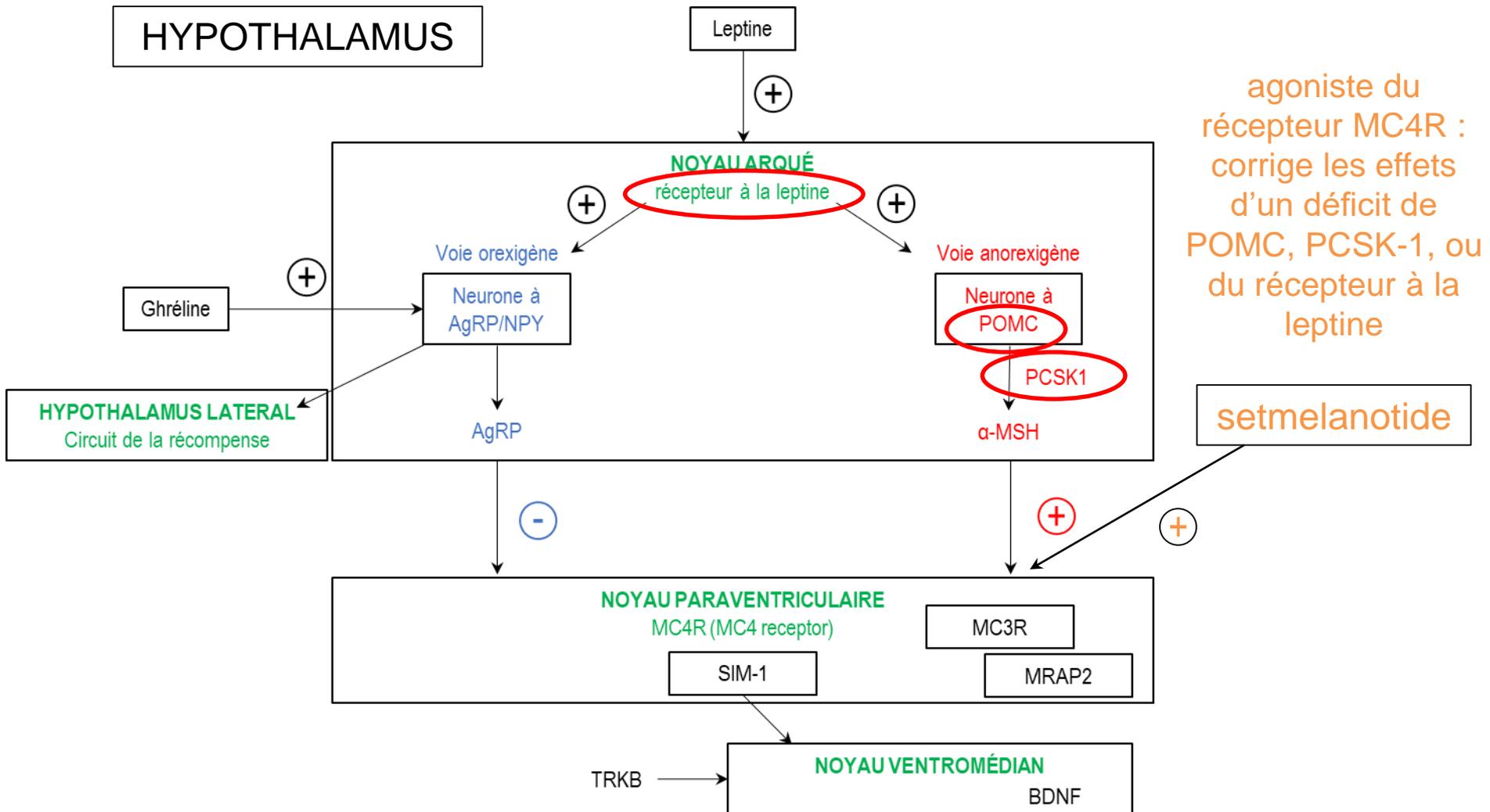
Analogues du GLP-1

Liraglutide (SAXENDA)

Semaglutide (WEGOVY)

Setmelanotide (IMCIVREE)

Voie leptine – mélanocortines



2 nouveautés !

Setmelanotide (IMCIVREE)

Analogues du GLP-1

Liraglutide (SAXENDA)

Semaglutide (WEGOVY)

Analogues du GLP-1

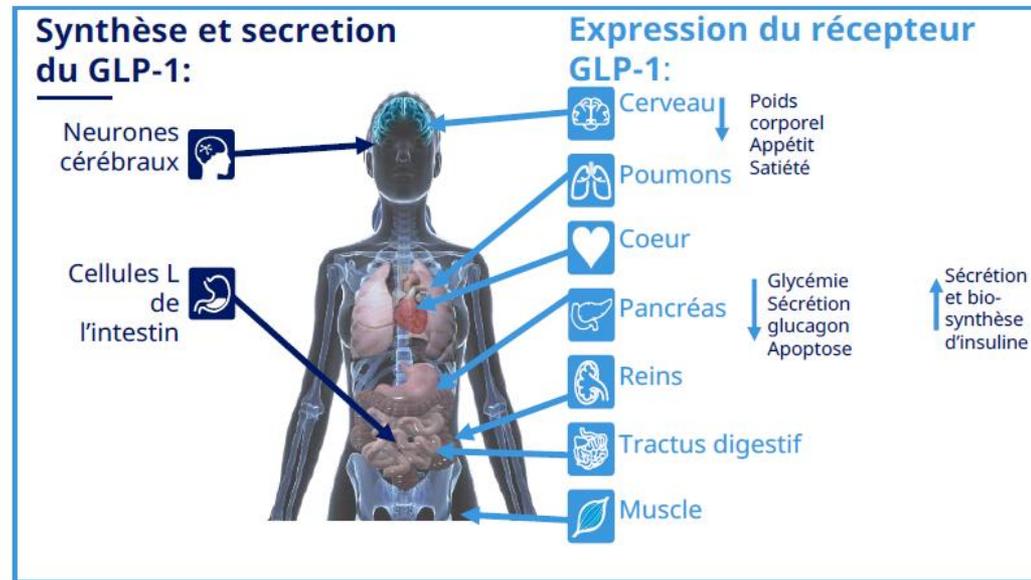
(ou agonistes du récepteur du GLP-1)

Qu'est-ce que le GLP-1?

Glucagon-like-peptide 1



- Peptide 31 acides aminés
- Synthétisé et sécrété par les cellules L de l'intestin et les neurones
- Action sur divers organes
- Demi-vie : $t_{1/2} = \sim 2$ mins (rapidement dégradé par la dipeptidyl peptidase-4 (DPP4))



GLP-1

Hormone produite par les cellules neuro-endocrines intestinales (cellules L), par les cellules α pancréatiques, par les neurones

Effets multiples :

- Sécrétion d'insuline glucose-dépendante (effet incrétine)
- Contraction du pylore et ralentissement de la vidange gastrique
- Diminution de la sécrétion acide gastrique
- Réduction de l'appétit et de la prise alimentaire (effet anorexigène central sur l'hypothalamus)

Médicaments antidiabétiques incrétino-mimétiques

Inhibiteurs de DPP4

par voie orale

en comprimés

1 à 2 prise(s) par jour

Efficacité : modérée

(HbA1c -1,0%)

Analogues du GLP-1

par injection sous-cutanée

en stylo pré-rempli

1 injection par jour/par semaine

Efficacité : importante

(HbA1C jusqu'à -2%)

+ perte pondérale

Médicaments antidiabétiques incrétino-mimétiques

Inhibiteurs de DPP4

- Sitagliptine : AMM 2007
- Vidagliptine : AMM 2007
- Saxagliptine : AMM 2011

Analogues du GLP-1

- Exenatide : AMM 2006
- Liraglutide : AMM 2009
- Dulaglutide : AMM 2014
(nouveaux dosages : 2020)
- Semaglutide : AMM 2018

Médicaments contre l'obésité

Analogues du GLP-1

Liraglutide 3 mg (SAXENDA)



Semaglutide 2,4 mg
(WEGOVY)





GLP-1 endogène humain



$t_{1/2} = \sim 2$ mins

Semaglutide

$t_{1/2} = 1$ semaine



WEGOVY

1 injection sous cutanée
1 fois par semaine
(choisir un jour fixe)

Liraglutide

$t_{1/2} = 13$ h

Acide gras C-16
(acide palmitique)



SAXENDA

1 injection sous-cutanée
1 fois par jour
à heure fixe

Semaglutide WEGOVY : étude clinique STEP1

15

STEP 1 : Design de l'étude

Etude randomisée, double-aveugle, multicentrique, contrôlée versus placebo

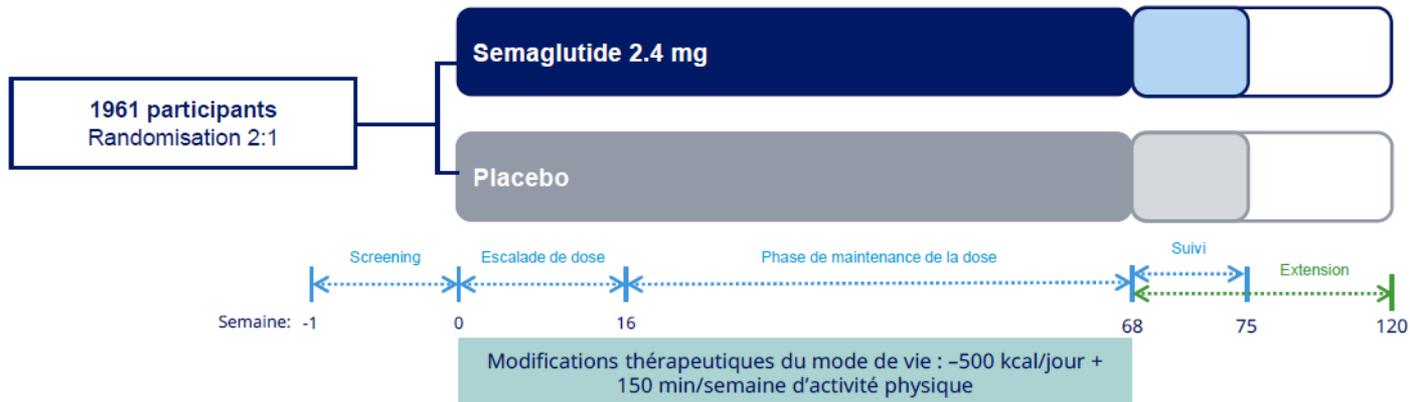


1961 participants
Présentant un surpoids ou une obésité

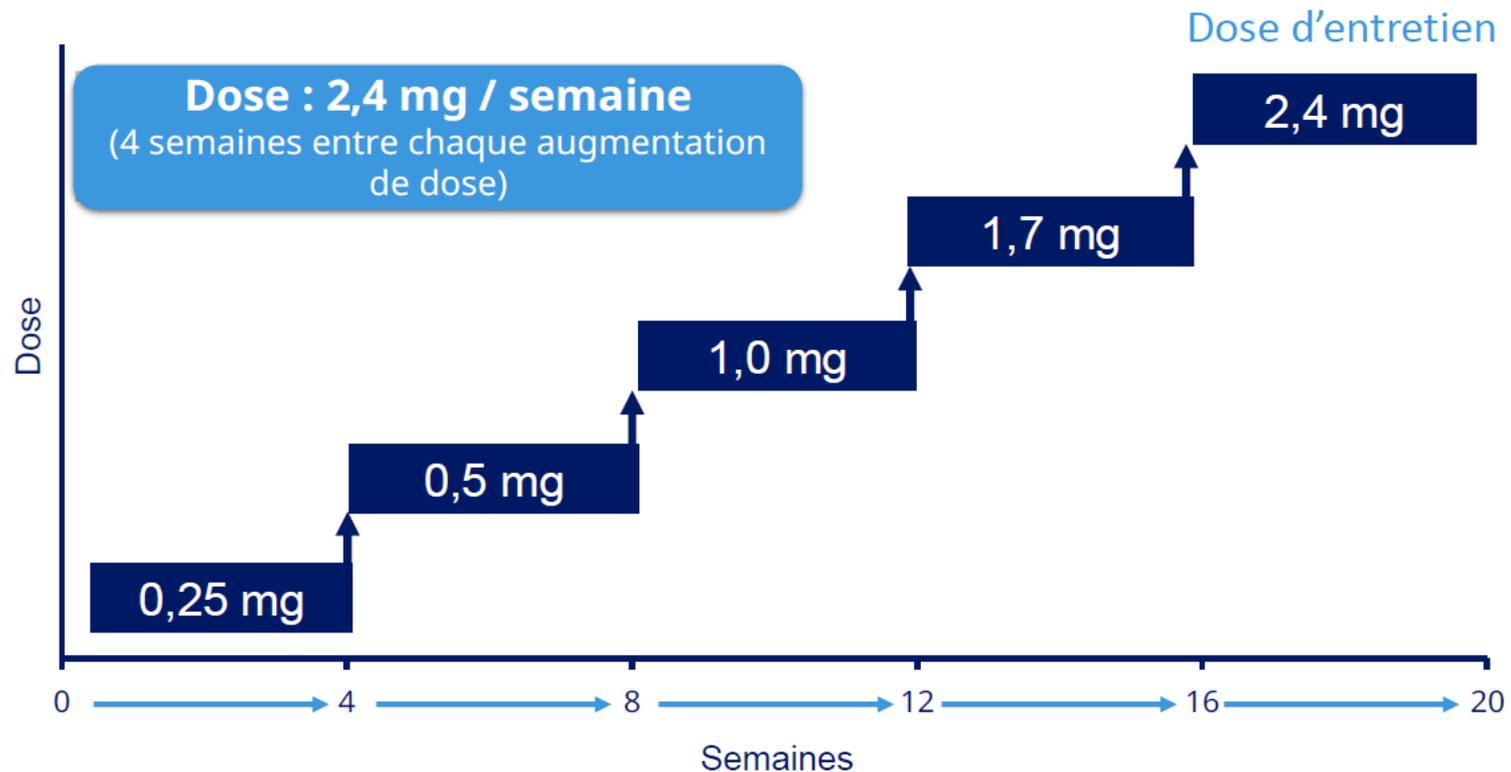
- Homme/femme ≥ 18 ans
- IMC : ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² et ≥ 1 comorbidité
- Poids corporel stable ≥ 90 jours
- HbA_{1c} $\leq 6.5\%$



Comparer l'efficacité de semaglutide 2,4 mg versus placebo sur le poids corporel, les facteurs de risques cardiovasculaires, les paramètres métaboliques (glucides, lipides) et d'autres facteurs relatifs au poids corporel



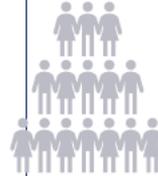
Escalade de dose du semaglutide dans la prise en charge de l'obésité



STEP 1 : Caractéristiques des patients



74% de femmes



Âge moyen : 46 ans



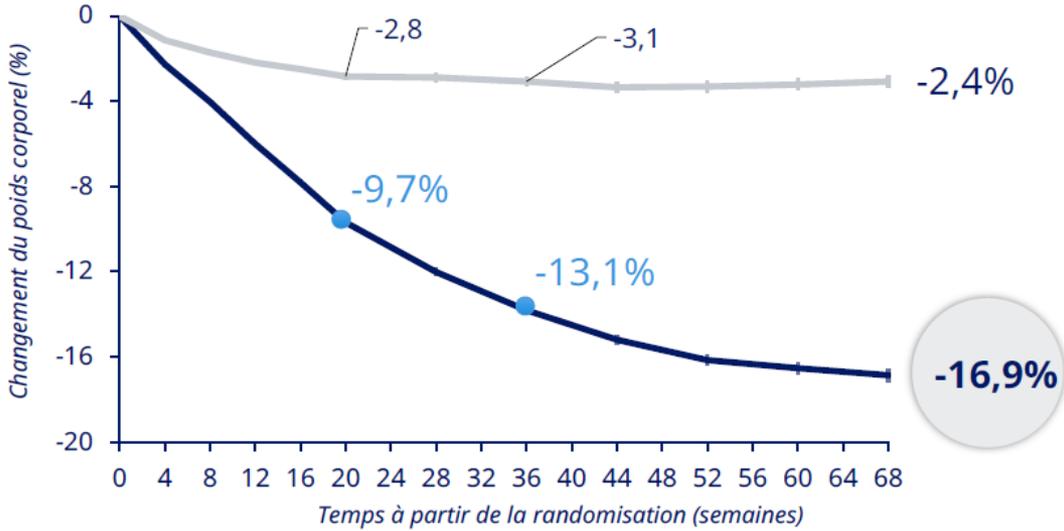
IMC : 37.9 kg/m²



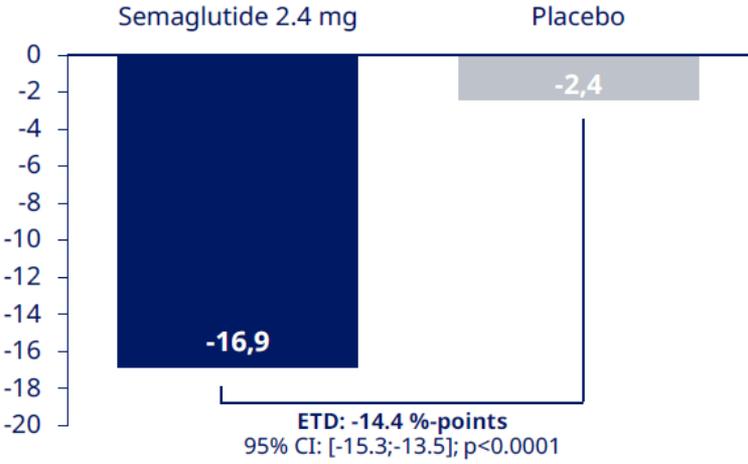
Dyslipidémie: 37%
HTA : 36%

STEP 1 : Résultats de l'étude

Changement du poids initial observé au cours du temps
(Poids moyen à la baseline : 105,8 kg)

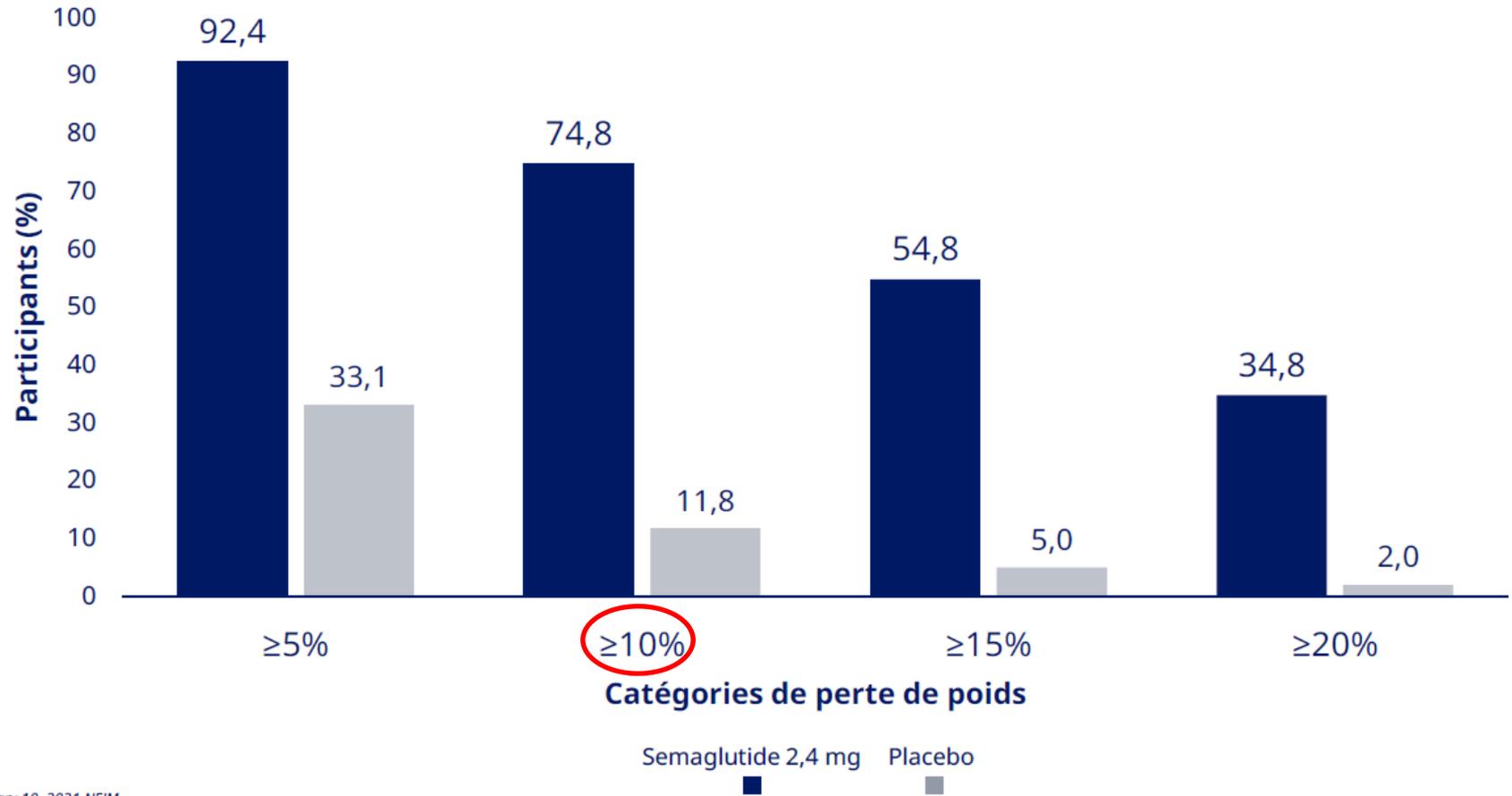


Changement du poids corporel initial jusqu'à la semaine 68



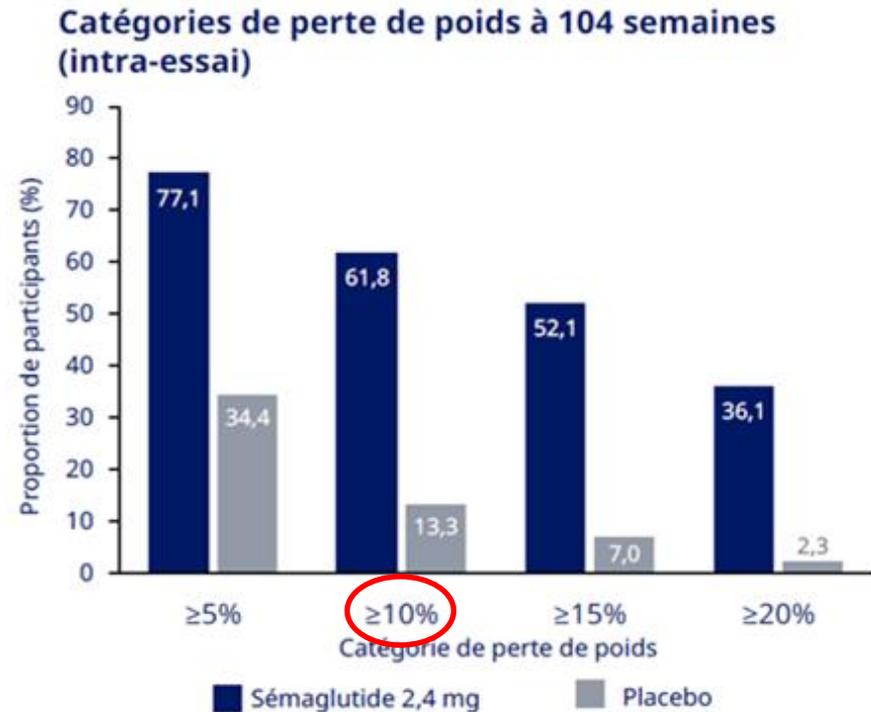
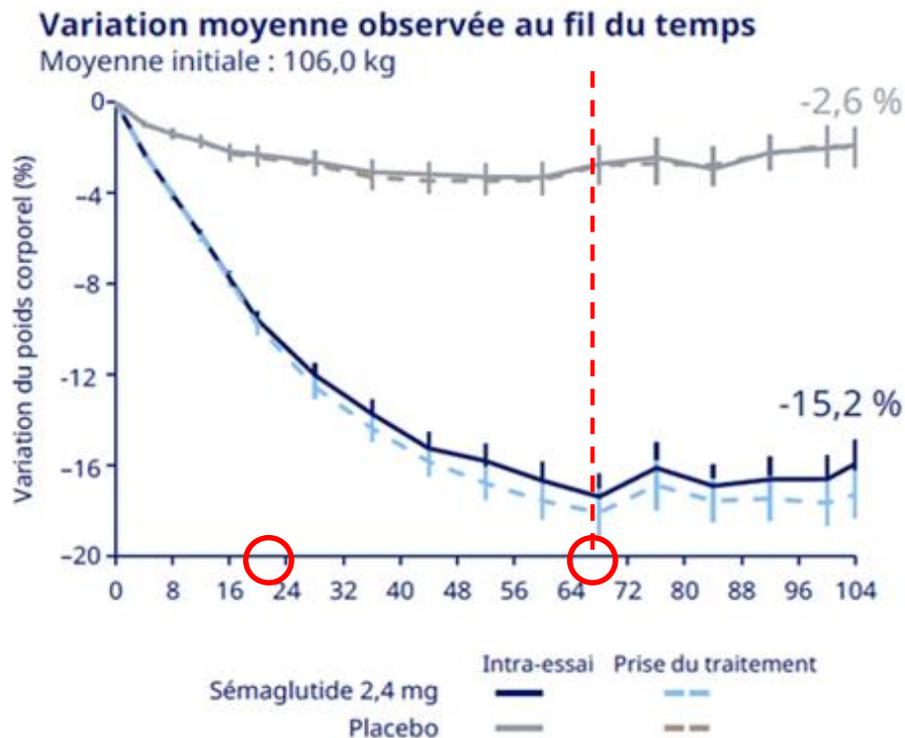
ETD: estimated treatment difference
Wilding JPH, et al. February 10, 2021, NEJM

STEP 1 : Résultats de l'étude



STEP5 : jusqu'à 2 ans de traitement par semaglutide 2,4 mg (2022)

Variation du poids corporel

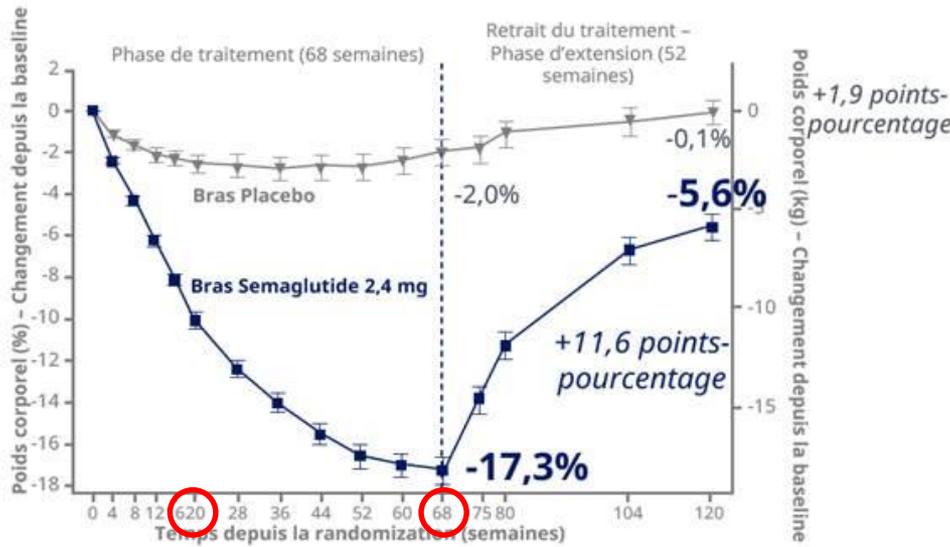


*Paramètre de politique de traitement à estimer (évaluation de l'effet du traitement indépendamment de l'adhésion au traitement ou du recours à une intervention correctrice); †Paramètre de produit à estimer (évaluation de l'effet du traitement dans le cas d'une prise correcte du produit). IC, intervalle de confiance; DET, différence estimée due au traitement.

STEP1 (extension) : 1 an après arrêt du semaglutide (2022)

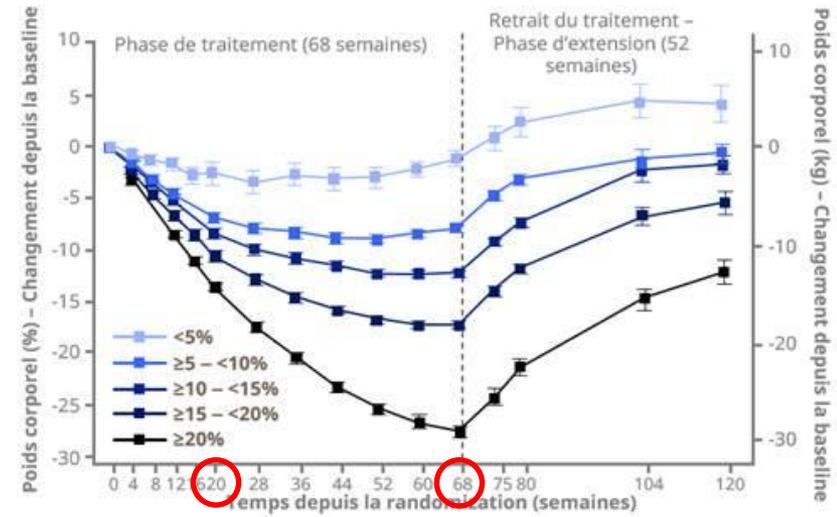
Changement du poids corporel

Tous les participants de l'analyse d'extension



Semaglutide 2.4 mg arm	228	226	228	228	225	228	228	228	228	227	228	209	174	171	197
Placebo arm	99	99	99	98	97	98	99	99	99	99	99	93	79	80	93

Participants du bras sémaglutide, classes par catégories de poids (semaines 0-68)



<5%	14	13	14	14	13	14	14	14	14	14	14	14	13	12	11	12
≥5 - <10%	41	40	41	41	40	41	41	41	41	41	41	41	36	32	32	35
≥10 - <15%	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	44	37	32	37	
≥15 - <20%	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48	48	47	38	41	45	
≥20%	80	80	80	80	79	80	80	80	80	80	79	80	69	55	55	68

Adapted from Figure 1. Change from baseline in body weight by week.

Data are observed mean changes from baseline (\pm standard error) for the extension analysis set from the in-trial period. The dashed vertical line at week 68 indicates the end of the main phase and start of the off-treatment extension phase. Numbers shown in the lower panels are participants contributing to the mean. Extension analysis set (ExAS), included all participants eligible for the extension who attended ≥ 1 visit on week 75, 80, 104 or 120.

STEP 1: Evènements indésirables

Adverse Event	Semaglutide (N = 1306)			Placebo (N = 655)		
	No. of participants (%)	No. of events	Events/100 person-yr	No. of participants (%)	No. of events	Events/100 person-yr
Any adverse event	1171 (89.7)	9658	566.1	566 (86.4)	3302	398.0
Serious adverse events	128 (9.8)	164	9.6	42 (6.4)	53	6.4
Adverse events leading to discontinuation of drug or placebo	92 (7.0)	123	7.2	20 (3.1)	23	2.8
Gastrointestinal disorders	59 (4.5)	78	4.6	5 (0.8)	5	0.6
Fatal events†‡	1 (0.1)	1	0.1	1 (0.2)	3	0.3
Adverse events reported in ≥10% of participants§						
Nausea	577 (44.2)	1068	62.6	114 (17.4)	146	17.6
Diarrhea	412 (31.5)	766	44.9	104 (15.9)	138	16.6
Vomiting	324 (24.8)	636	37.3	43 (6.6)	52	6.3
Constipation	306 (23.4)	390	22.9	62 (9.5)	73	8.8
Nasopharyngitis	281 (21.5)	480	28.1	133 (20.3)	216	26.0
Headache	198 (15.2)	387	22.7	80 (12.2)	104	12.5
Dyspepsia	135 (10.3)	179	10.5	23 (3.5)	30	3.6
Abdominal pain	130 (10.0)	175	10.3	36 (5.5)	41	4.9
Upper respiratory tract infection	114 (8.7)	158	9.3	80 (12.2)	116	14.0

STEP 1: Evènements indésirables

Adverse Event	Semaglutide (N = 1306)			Placebo (N = 655)		
	No. of participants (%)	No. of events	Events/100 person-yr	No. of participants (%)	No. of events	Events/100 person-yr
Safety focus areas¶						
Gastrointestinal disorders	969 (74.2)	4309	252.6	314 (47.9)	739	89.1
Gallbladder-related disorders	34 (2.6)	42	2.5	8 (1.2)	8	1.0
Hepatobiliary disorders	33 (2.5)	40	2.3	5 (0.8)	5	0.6
Cholelithiasis	23 (1.8)	24	1.4	4 (0.6)	4	0.5
Hepatic disorders	31 (2.4)	37	2.2	20 (3.1)	24	2.9
Acute pancreatitis**	3 (0.2)	3	0.2	0	—	—
Cardiovascular disorders†	107 (8.2)	134	7.2	75 (11.5)	96	10.5
Allergic reactions	96 (7.4)	108	6.3	54 (8.2)	63	7.6
Injection-site reactions	65 (5.0)	99	5.8	44 (6.7)	82	9.9
Malignant neoplasms†	14 (1.1)	14	0.8	7 (1.1)	7	0.8
Psychiatric disorders	124 (9.5)	160	9.4	83 (12.7)	113	13.6
Acute renal failure	3 (0.2)	4	0.2	2 (0.3)	2	0.2
Hypoglycemia	8 (0.6)	15	0.9	5 (0.8)	7	0.8

STEP 1: Evènements indésirables

On retrouve les effets indésirables connus des analogues du GLP-1. Il n'y a pas eu de nouvel effet indésirable découvert.

Effets gastro-intestinaux :

- dose-dépendants
- lors de l'augmentation de dose, puis amélioration de la tolérance dans les semaines qui suivent
- transitoires (les premiers jours qui suivent l'injection)
- beaucoup de troubles rapportés mais peu d'arrêt de traitement

WEGOVY : études complémentaires

SELECT : étude sur l'effet cardiovasculaire

- Etude de supériorité cardiovasculaire
- En prévention secondaire
- 17600 participants, dans 41 pays, sur 6 continents
- IMC > 27 kg/m², âge > 45 ans, non diabétiques
- Durée 5 ans : résultats été 2023

Am Heart J 2020;229:61-9.

DOI:

10.1016/j.ahj.2020.07.008

WEGOVY : étude clinique SELECT

**company
announcement**



novo nordisk®

Bagsværd, Denmark, 8 August 2023

Semaglutide 2.4 mg reduces the risk of major adverse cardiovascular events by 20% in adults with overweight or obesity in the SELECT trial

- Réduction du MACE de 20% à 5 ans pour les patients traités par WEGOVY 2,4 mg vs placebo
- MACE (major adverse cardiovascular events) : critère composite associant décès d'origine cardiovasculaire + infarctus du myocarde non fatal + AVC non fatal
- 1270 premiers évènements MACE cumulés
- Les 3 composantes du MACE ont contribué à la réduction du MACE chez les patients traités

WEGOVY : études complémentaires

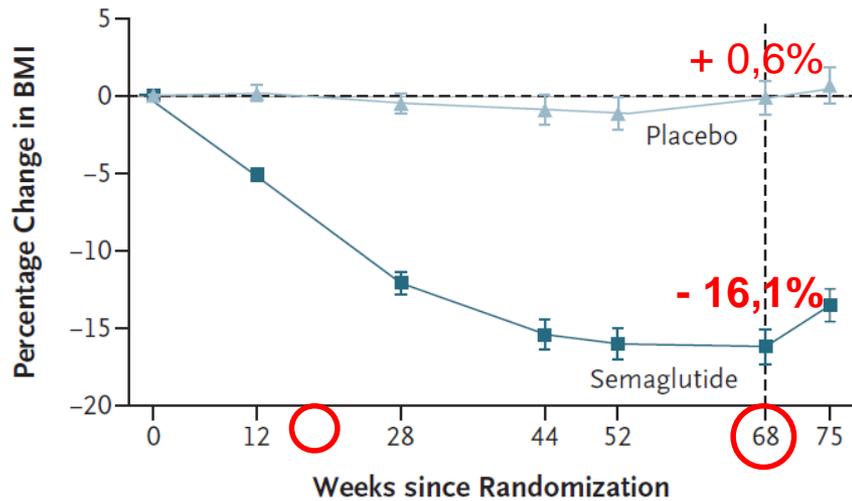
Etude STEP TEENS : enfants et adolescents

- Etude sur des enfants de 12 à 18 ans en surpoids ou obésité
- 201 participants
- 68 semaines de suivi (dont 16 semaines de titration de dose)
- Débutée en 2019, fin en 2022

N Engl J Med 2022; 387:2245-2257
DOI: 10.1056/NEJMoa2208601

WEGOVY : étude clinique STEP TEENS

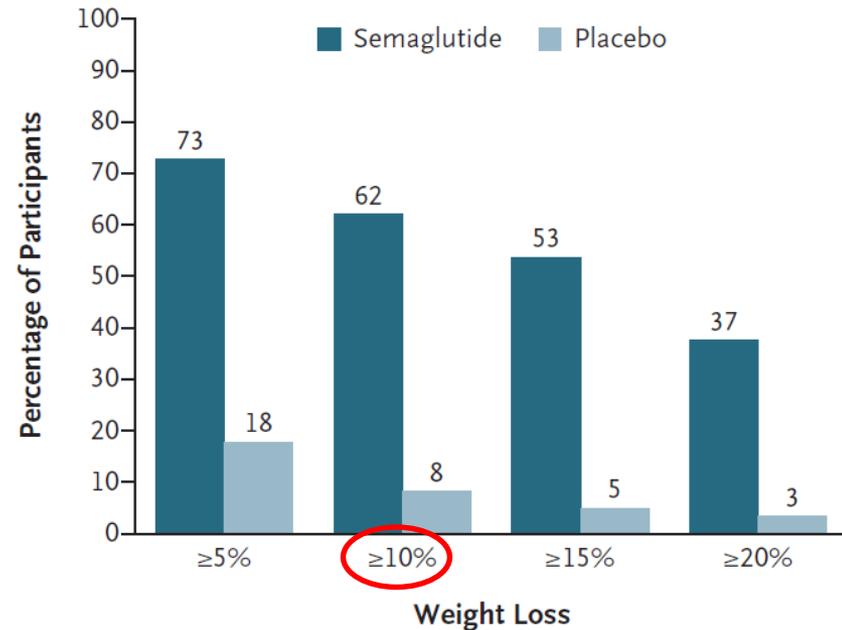
A Change in BMI from Baseline



No. of Participants

Placebo	67	56	63	61	62	62	61
Semaglutide	134	119	131	130	131	131	128

B Weight-Loss Thresholds at Week 68



N Engl J Med 2022; 387:2245-2257

DOI: 10.1056/NEJMoa2208601

FDA approves once-weekly Wegovy[®] injection for the treatment of obesity in teens aged 12 years and older

PLAINSBORO, NJ, December 23, 2022 – Novo Nordisk today announced that the U.S. Food and Drug Administration (FDA) has approved a new indication for Wegovy[®] (semaglutide) injection 2.4 mg, making it the first-and-only prescription anti-obesity medicine for teens with once-weekly dosing. Wegovy[®] is now also indicated for use in adolescents (≥ 12 years old) with an initial BMI at or above the 95th percentile for age and sex (based on CDC growth charts) along with a reduced calorie meal plan and increased physical activity to lose weight and keep it off.¹

Modalités d'accès au WEGOVY

Médicament en « Accès Précoce post-AMM »

- Demande d'inclusion possible de 03/2022 au 29/09/2023
- Demande par médecin spécialiste sur une plateforme dédiée
- Délivrance par pharmacie hospitalière (PUI)
- En attente de remboursement (nouveau dossier début 2024...)

Indications

- Patient adulte > 18 ans
- IMC > 40 kg/m²
- Au moins 1 comorbidité parmi :
 - HTA traitée
 - dyslipidémie traitée
 - SAHOS appareillé
 - maladie CV établie

Contre-indications

- Insuffisance rénale chronique sévère
DFG < 30 ml/min
- Allergie

WEGOVY : Accès précoce post-AMM en Basse Normandie

Patients

- France : plus de 8000 patients
- CHU Caen : 33 patients (11/2022 à 07/2023)
- CH Cherbourg : 23 patients (02/2023 à 07/2023)
- CH Alençon : 18 patients (03/2022 à 09/2023)

Profils

- Prise en charge non chirurgicale de l'obésité
- Chirurgie bariatrique : avant chirurgie bariatrique, après chirurgie bariatrique (échec), patient récusé de chirurgie bariatrique
- Contexte orthopédique / TCA / PMA / diabète de type 2

WEGOVY : Accès précoce post-AMM en Basse Normandie

Efficacité

- Variable (selon le profil)
- Poids : tout ou rien
- Qualité de vie : objectif globalement atteint

Tolérance

- Dose maximum 2,4 mg : au moins la moitié des patients
- Effets indésirables surviennent souvent à la dose de 1 mg
- Pas d'effets indésirables graves
- Pas d'arrêt pour intolérance

GLP-1 endogène humain

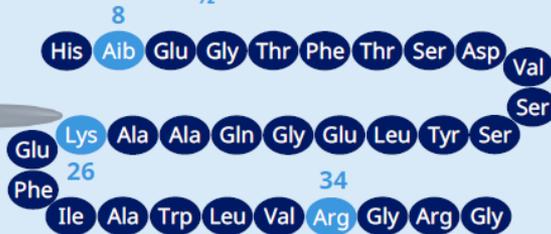


$t_{1/2} = \sim 2$ mins

Semaglutide

$t_{1/2} = 1$ semaine

COOH
 Diacide gras C-18



Liraglutide

$t_{1/2} = 13$ h

Acide gras C-16
 (acide palmitique)



WEGOVY
 1 injection sous cutanée
 1 fois par semaine
 (choisir un jour fixe)

SAXENDA
 1 injection sous-cutanée
 1 fois par jour
 à heure fixe

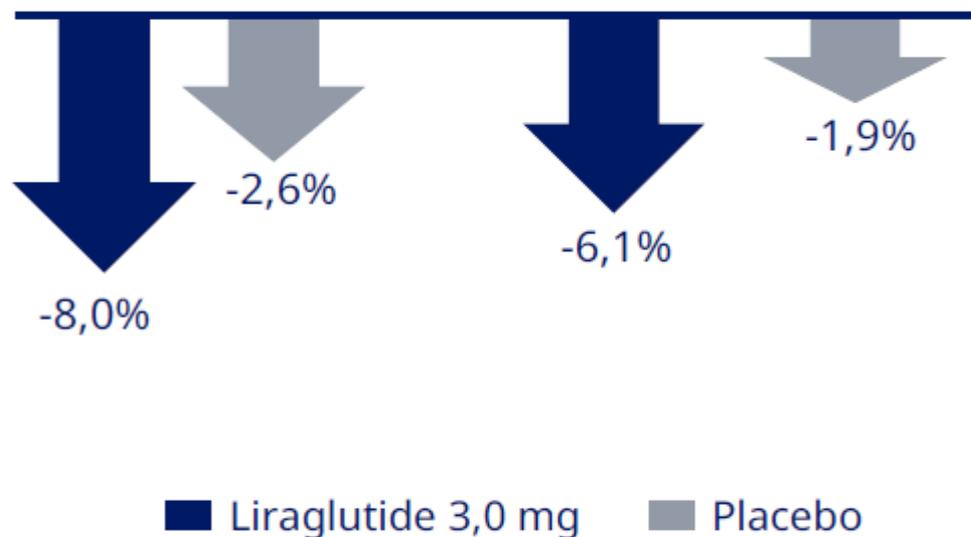


Liraglutide SAXENDA : étude clinique SCALE

SCALE Obésité et Prédiabète^{1,2}

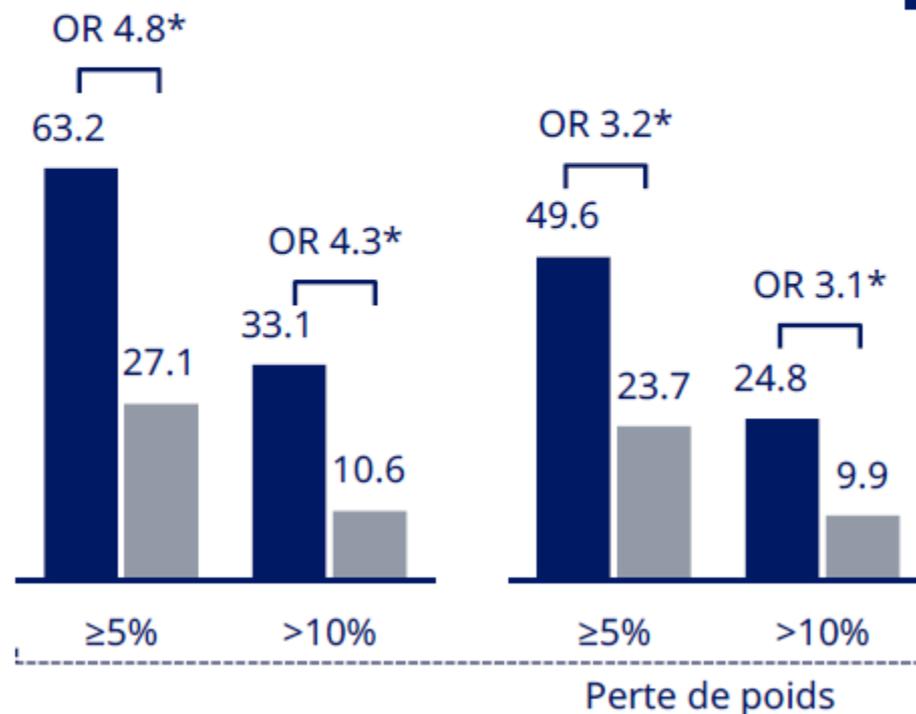
56 semaines n=3652 160 semaines n=2254

Perte de poids à la fin de l'étude



SCALE Obésité et Prédiabète^{1,2}

56 semaines ; n=3652 160 semaines ; n=2210[†]



SCALE : effets indésirables

Event	Liraglutide (N = 2481)			Placebo (N = 1242)		
	No. of Patients (%)	No. of Events	Event Rate per 100 Exposure-Years	No. of Patients (%)	No. of Events	Event Rate per 100 Exposure-Years
Adverse events in $\geq 5\%$ of patients	1992 (80.3)	7191	321.8	786 (63.3)	2068	193.7
Nausea	997 (40.2)	1429	63.9	183 (14.7)	223	20.9
Diarrhea	518 (20.9)	754	33.7	115 (9.3)	142	13.3
Constipation	495 (20.0)	593	26.5	108 (8.7)	121	11.3
Vomiting	404 (16.3)	597	26.7	51 (4.1)	62	5.8
Dyspepsia	236 (9.5)	282	12.6	39 (3.1)	44	4.1
Upper abdominal pain	141 (5.7)	171	7.7	43 (3.5)	49	4.6
Abdominal pain	130 (5.2)	163	7.3	43 (3.5)	53	5.0
Nasopharyngitis	427 (17.2)	586	26.2	234 (18.8)	302	28.3
Upper respiratory tract infection	213 (8.6)	247	11.1	122 (9.8)	149	14.0
Sinusitis	128 (5.2)	141	6.3	73 (5.9)	95	8.9
Influenza	144 (5.8)	170	7.6	66 (5.3)	84	7.9
Headache	327 (13.2)	441	19.7	154 (12.4)	220	20.6
Dizziness	167 (6.7)	203	9.1	60 (4.8)	65	6.1
Decreased appetite	267 (10.8)	283	12.7	38 (3.1)	39	3.7
Back pain	171 (6.9)	210	9.4	105 (8.5)	121	11.3
Arthralgia	125 (5.0)	133	6.0	71 (5.7)	80	7.5
Fatigue	185 (7.5)	203	9.1	65 (5.2)	72	6.7
Injection-site hematoma	142 (5.7)	154	6.9	93 (7.5)	101	9.5

SCALE : effets indésirables

Event	Liraglutide (N = 2481)			Placebo (N = 1242)		
	No. of Patients (%)	No. of Events	Event Rate per 100 Exposure-Years	No. of Patients (%)	No. of Events	Event Rate per 100 Exposure-Years
Serious adverse events in $\geq 0.2\%$ of patients	154 (6.2)	194	8.7	62 (5.0)	75	7.0
Cholelithiasis	20 (0.8)	20	0.9	5 (0.4)	5	0.5
Cholecystitis acute	12 (0.5)	12	0.5	0	0	0.0
Osteoarthritis	6 (0.2)	7	0.3	0	0	0.0
Intervertebral disc protrusion	5 (0.2)	5	0.2	1 (0.1)	1	0.1
Pancreatitis acute†	4 (0.2)	4	0.2	0	0	0.0
Cholecystitis	4 (0.2)	4	0.2	0	0	0.0
Breast cancer	4 (0.2)	4	0.2	1 (0.1)	1	0.1
Back pain	2 (0.1)	2	<0.1	2 (0.2)	2	0.2
Uterine leiomyoma	1 (<0.1)	1	<0.1	2 (0.2)	2	0.2
Cellulitis	1 (<0.1)	1	<0.1	3 (0.2)	3	0.3
Gastroesophageal reflux disease	0	0	0.0	2 (0.2)	2	0.2
Bronchitis	0	0	0.0	2 (0.2)	2	0.2
Bladder prolapse	0	0	0.0	2 (0.2)	2	0.2
Chest pain	0	0	0.0	3 (0.2)	3	0.3

SAXENDA : modalités d'accès

AMM obtenue en 03/2021

Pas de remboursement. **Coût : 250 à 300 euros par mois**

Délivré en pharmacie de ville, sur ordonnance

SAXENDA : les indications

Adultes :

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obésité), ou
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ (surpoids) en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids tel qu'une dysglycémie (prédiabète ou diabète de type 2), une hypertension artérielle, une dyslipidémie ou un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.

Le traitement par Saxenda doit être interrompu après 12 semaines à la dose de 3,0 mg/jour si les patients n'ont pas perdu au moins 5 % de leur poids initial.

Adolescents (≥ 12 ans) :

- une obésité (correspondant à un IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ chez les adultes selon les seuils internationaux)* et
- un poids corporel supérieur à 60 kg.

Le traitement par Saxenda doit être interrompu et réévalué si les patients n'ont pas perdu au moins 4 % de leur IMC ou de leur Z-score d'IMC après 12 semaines à la dose de 3,0 mg/jour ou à la dose maximale tolérée.

* Seuils d'IMC selon l'IOTF pour l'obésité en fonction du sexe entre 12 et 18 ans

Dans un futur proche...

Tirzépatide (Mounjaro®)

→ molécule chimère double agoniste

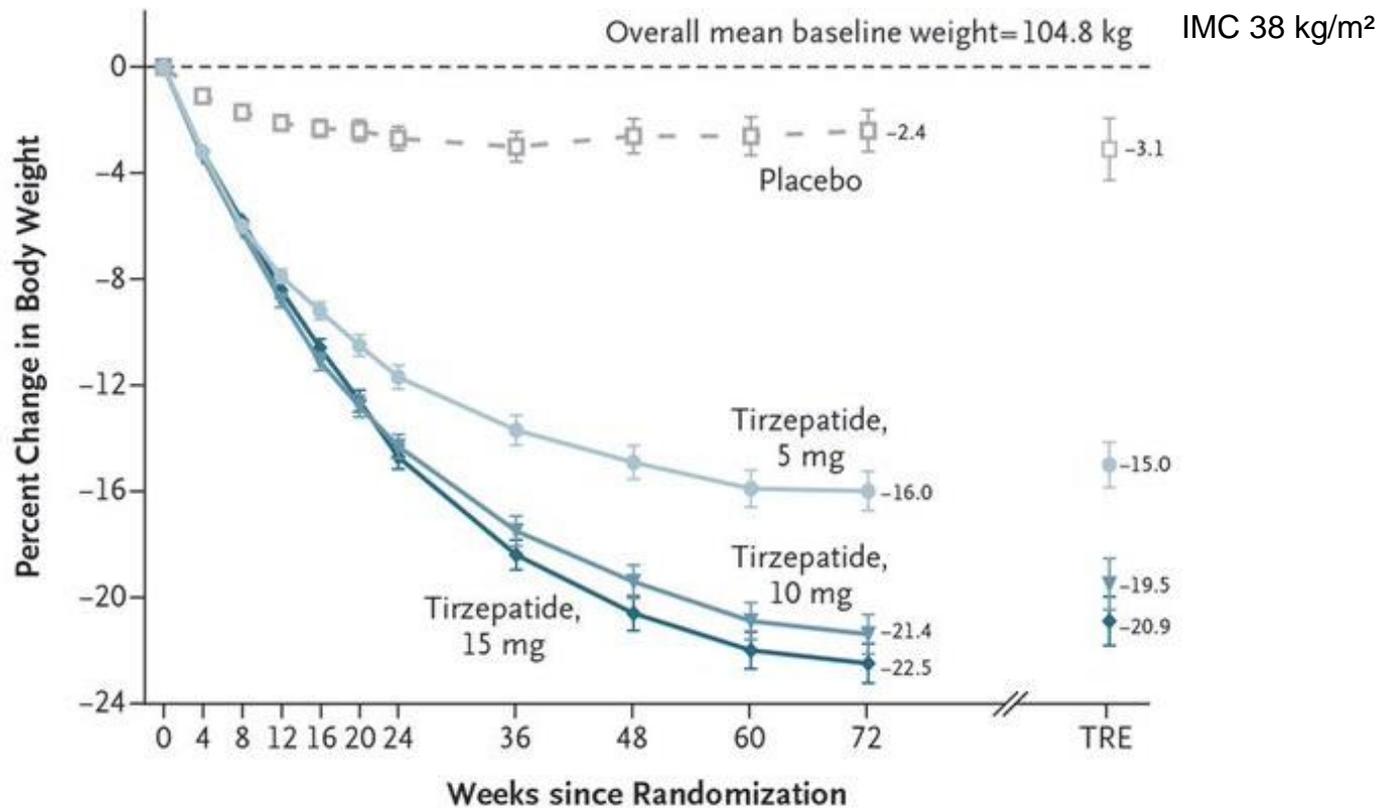
« twincretin »

GLP-1 + GIP (glucose dependant insulinotropic peptide)

1 injection sous-cutanée 1 fois par semaine



Percent Change in Body Weight by Week (efficacy estimand)



Etude SURPASS-1 (phase 3) - Juillet 2022

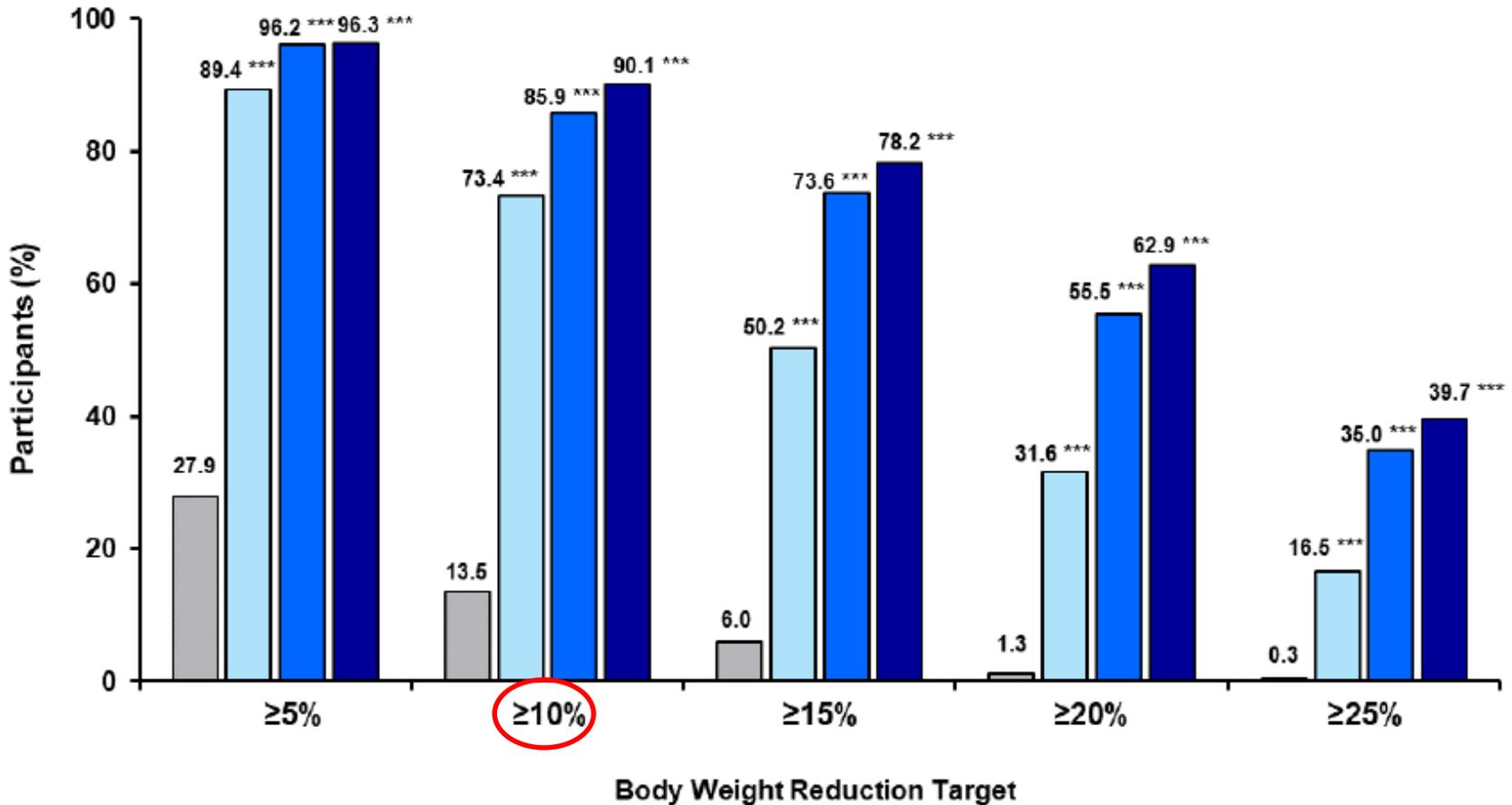
Patients obèses (IMC > 30)

Poids -22,5% à 72 semaines (18 mois)

PERCENTAGE OF PARTICIPANTS ACHIEVING WEIGHT REDUCTION (%) TARGET

Efficacy Estimand

□ Placebo □ TZP 5 mg ■ TZP 10 mg ■ TZP 15 mg



Dans un futur proche...

Retatrutide

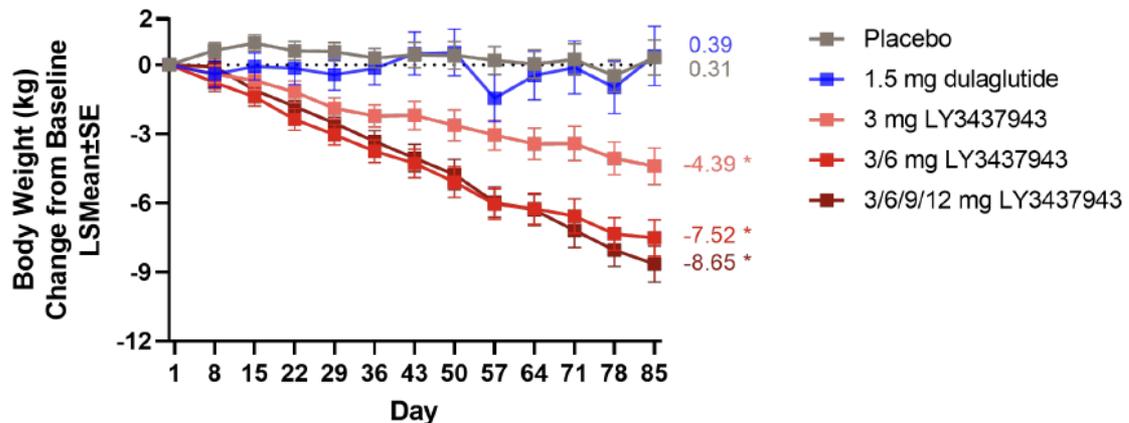
→ Triple agoniste

GLP-1 + GIP + glucagon

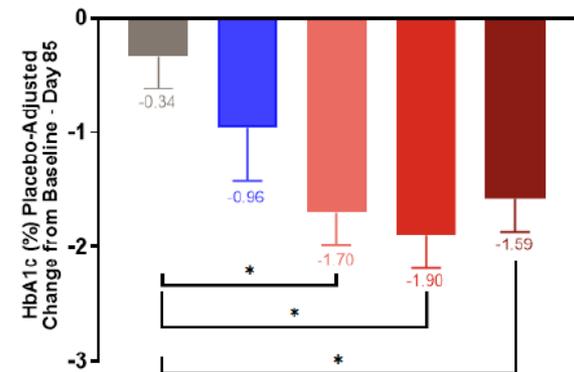
Etude de phase 1 :

« triple G » « GGG Tri-agonist »
GLP1R / GIPR / GCGR

WEIGHT REDUCTION



HbA1c



Dans un futur proche...

Drug	Dosage [†]	Target	Maximum weight loss from baseline, % (kg)	Weight loss per month, % (kg)	Patients	Treatment duration	Clinical trial
Semaglutide	2.4 mg	GLP1R	18.2 (18.7)	1.1 (1.1)	Without T2D	68 weeks*	STEP 4 (NCT03548987) phase 3
Tirzepatide	15.0 mg	GLP1R/GIPR	22.5 (23.6)	1.3 (1.3)	Without T2D	72 weeks*	SURMOUNT-1 (NCT04184622) phase 3
Retatrutide	12.0 mg	GLP1R/GIPR/GCGR	10.1 (8.7)	3.4 (2.9)	With T2D	12 weeks*	NCT04143802 phase 1
Mazdutide	10.0 mg	GLP1R/GCGR	12.7 (11.2)	3.2 (2.8)	With T2D	16 weeks	NCT03928379 phase 1
Mazdutide	9.0 mg	GLP1R/GCGR	11.7 (9.2)	3.9 (3.1)	Without T2D	12 weeks	NCT04440345 phase 1/2
Mazdutide	6.0 mg	GLP1R/GCGR	11.6 (9.9)	1.9 (1.7)	Without T2D	24 weeks	NCT04904913 phase 2
Mazdutide	6.0 mg	GLP1R/GCGR	5.4 (3.8)	1.8 (1.3)	With T2D	12 weeks*	NCT04466904 phase 1b
Pemvidutide	1.8 mg	GLP1R/GCGR	10.3 (8.8)	3.4 (2.9)	Without T2D	12 weeks	NCT04561245 phase 1
Cagrilintide	4.5 mg	AMYR	10.8 (11.5)	1.7 (1.8)	Without T2D	26 weeks	NCT03856047 phase 2
Cagrilintide + semaglutide	2.4 mg + 2.4 mg	AMYR + GLP1R	15.6 (16.5)	2.0 (2.1)	With T2D	32 weeks	NCT04982575 phase 2
Cagrilintide + semaglutide	2.4 mg + 2.4 mg	AMYR + GLP1R	17.1 (15.9)	3.4 (3.2)	Without T2D	20 weeks	NCT03600480 phase 1b
Bimagrumab	10.0 mg/kg**	ACVR2A/ACVR2B	20.5 (7.5)**	1.7 (0.6)**	With T2D	48 weeks*	NCT03005288 phase 2

Abbreviations: GLP-1R, glucagon-like peptide-1 receptor, GIPR, glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor, GCGR, glucagon receptor, AMYR, amylin receptor, ACVR2A/ACVR2B, activin A receptor types 2A and 2B.

Le mot de la fin

**Enfin de vrais médicaments
pour la prise en charge de l'obésité !**
Efficaces
avec des effets secondaires acceptables

Des questions en suspens :

→ **Quelle place et quelle stratégie** pour utiliser au mieux ces médicaments ?

→ Efficacité et effets secondaires **sur le très long cours** ?

Merci

