

Diabète de type 2

Recommandations et nouveautés

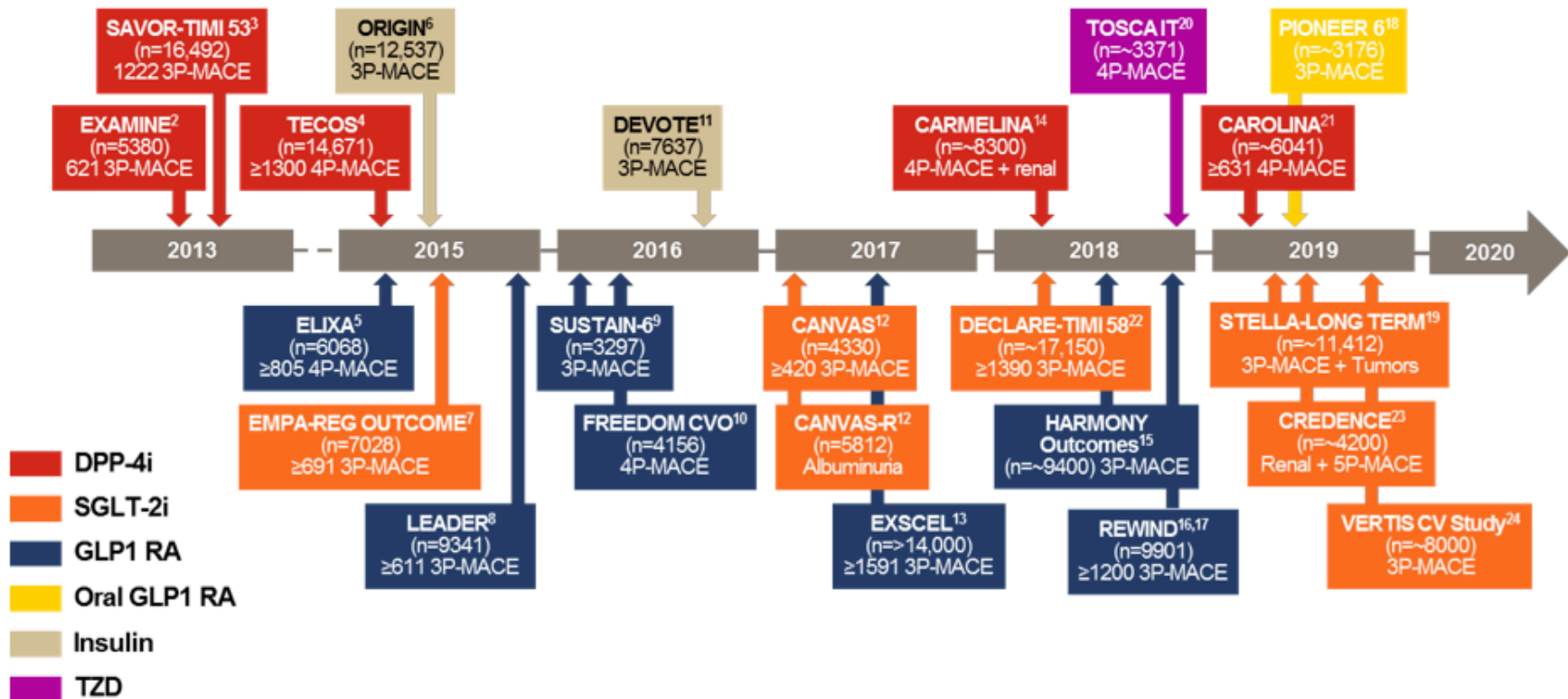
Strasbourg le 23 novembre 2021
DR Laurent Meyer- Strasbourg

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**

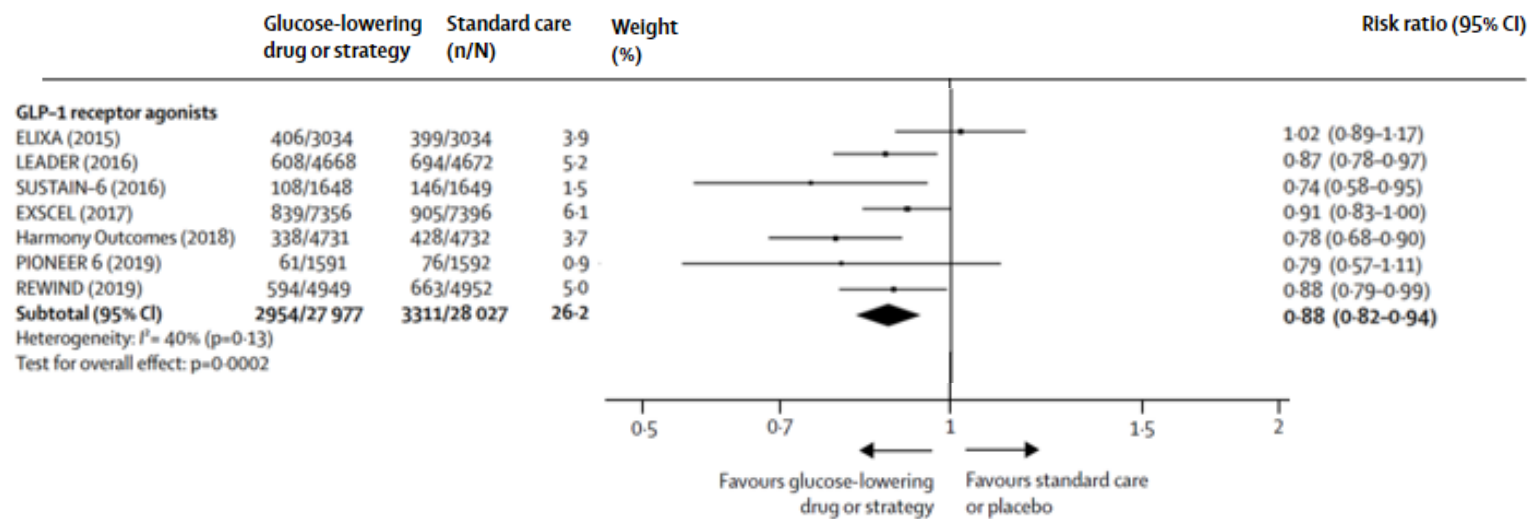
Limite sup de l'IC à 95% pour le HR	Conclusion
>1.8	Produit non approuvé
>1.3 to <1.8	Nécessite une étude complémentaire montrant un HR<1.3
<1.3	Produit approuvé

Multiplication des CVOTs





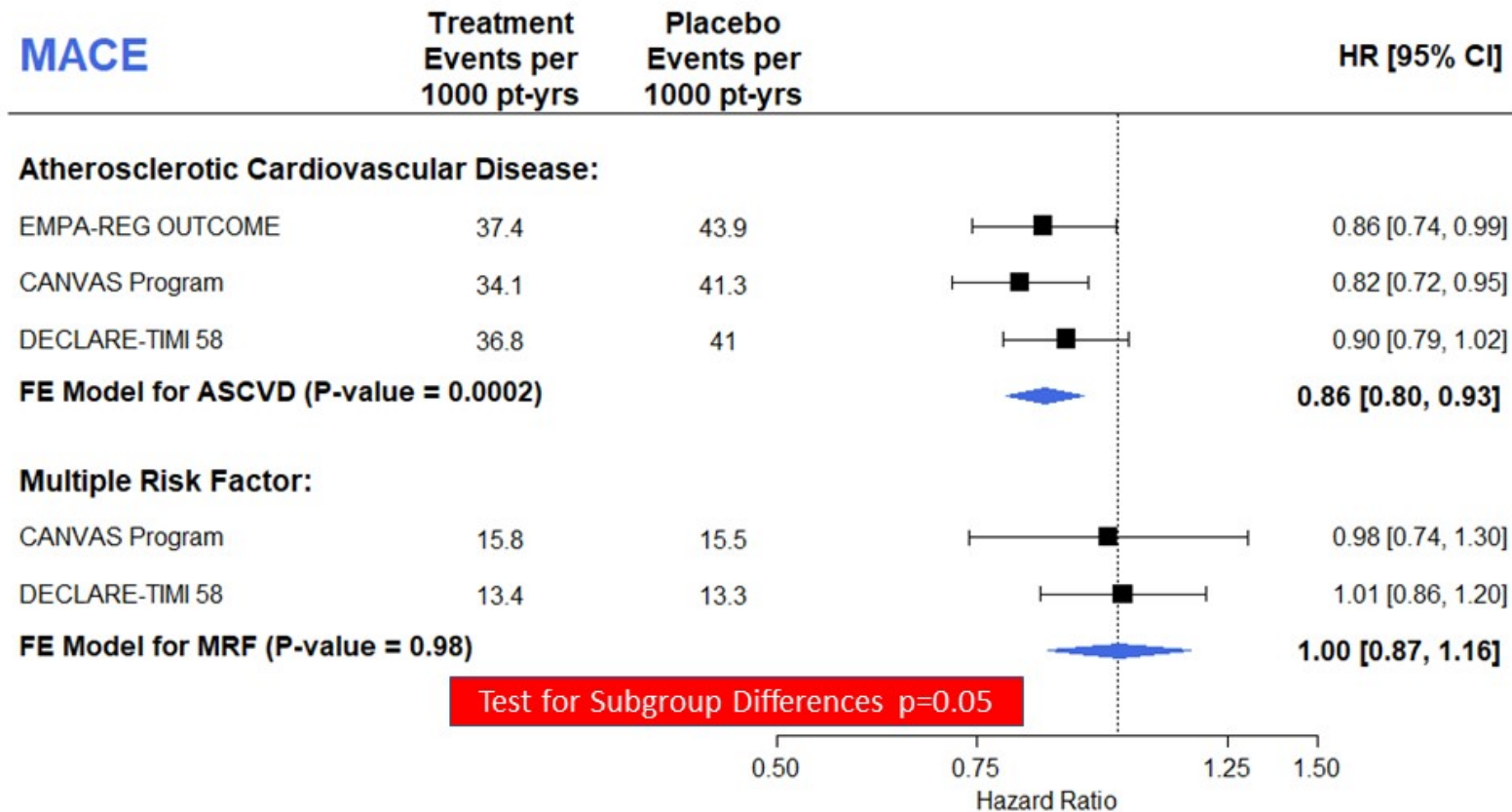
Méta-analyse des CVOTs avec les AR-GLP-1



MACE - 12 %

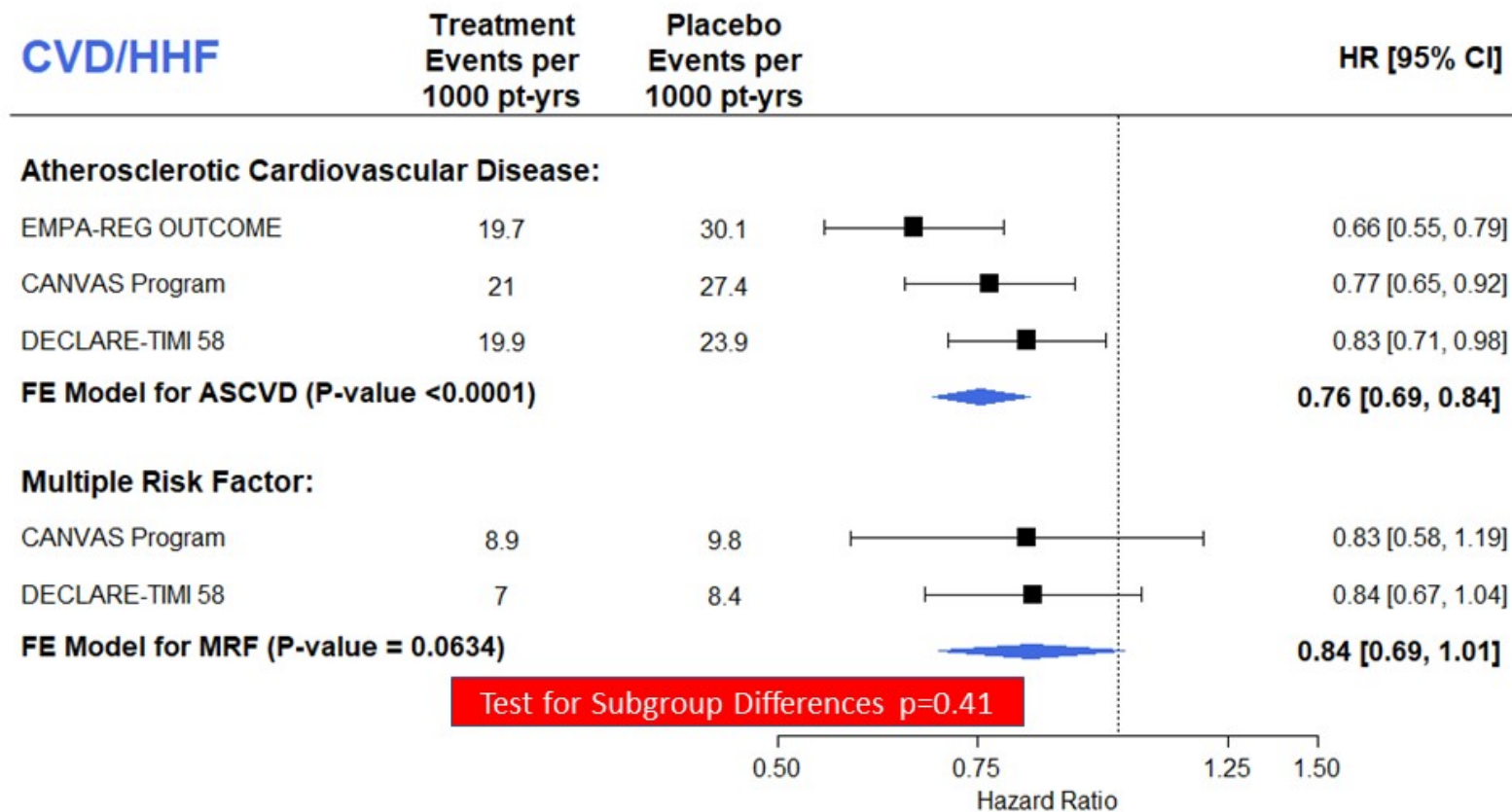


Méta-analyse des CVO Ts avec les SGLT2-i



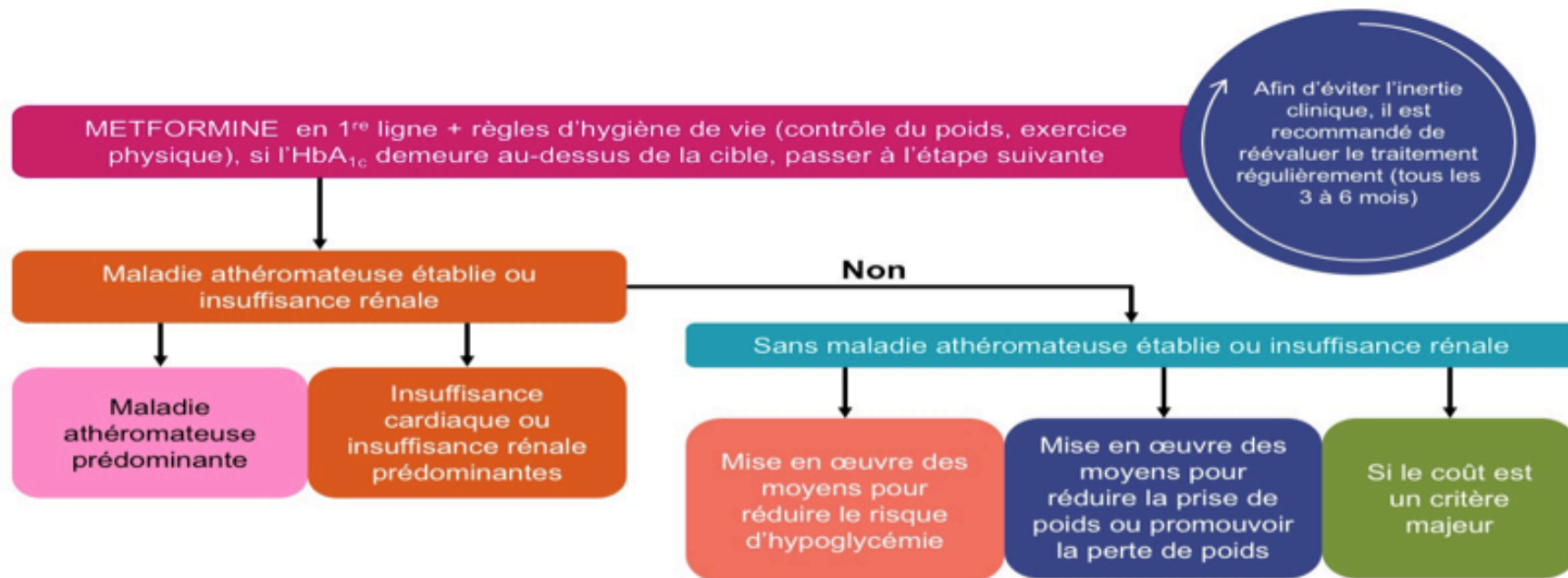


Méta-analyse des CVOTs avec les SGLT2-i



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
démonstré

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

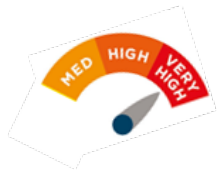
OU

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

Si HbA1c > cible

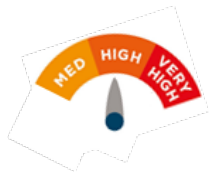
- Eviter les glitazones en cas d'IC
- Choisir des agents démontrant une sécurité CV :
- Pour les patients sous iSGLT2, considérer l'ajout d'un GLP-1 RA avec bénéfices CV démontrés¹
- Inhibiteur de la DPP-4 (pas la saxagliptine) en cas d'IC (non traité par analogues du GLP-1)
- Insuline basale⁴
- SU⁶

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



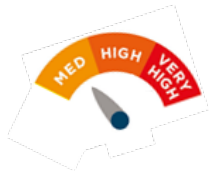
Très haut risque

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

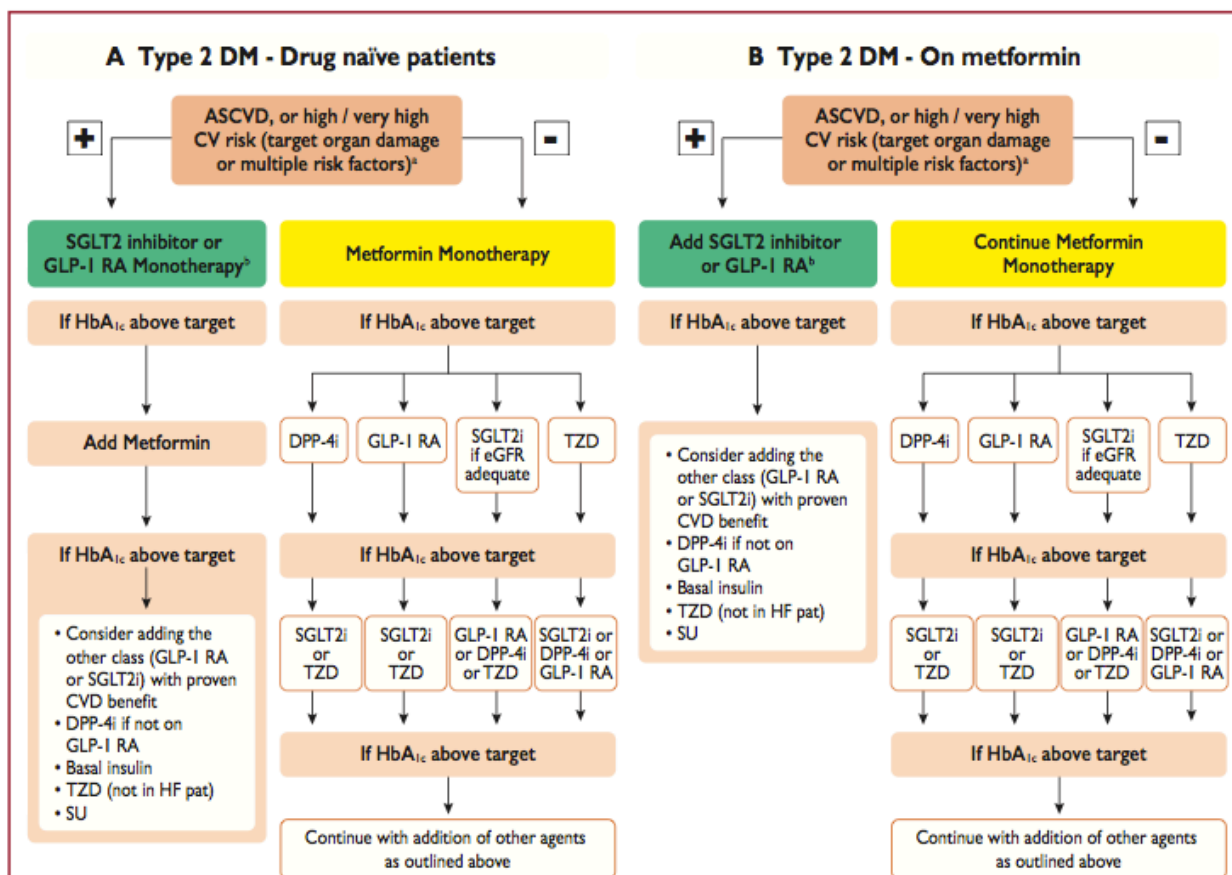
ACS = acute coronary syndromes; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; DPP4 = dipeptidyl peptidase-4; GLP1-RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HF = heart failure; SGLT2 = sodium-glucose co-transporter 2; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

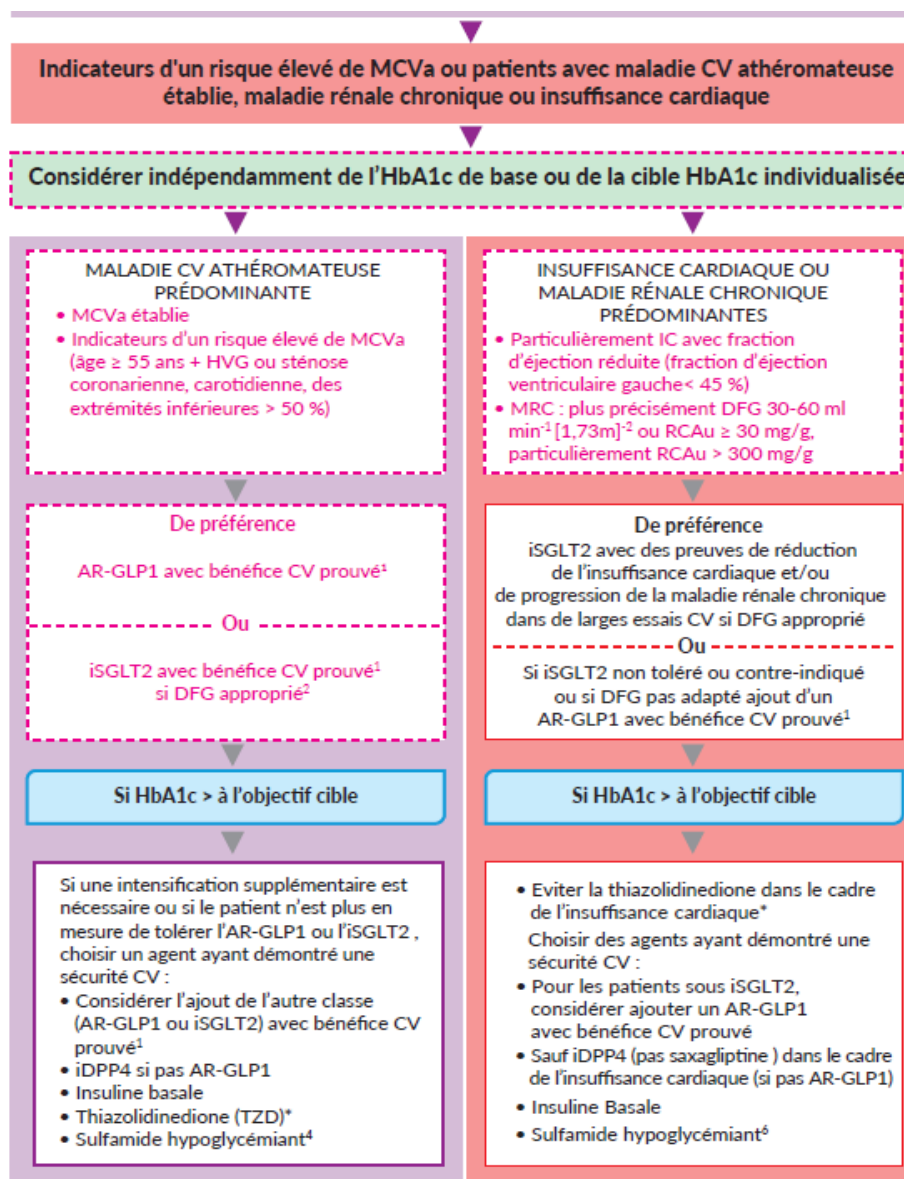
© ESC 2019

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

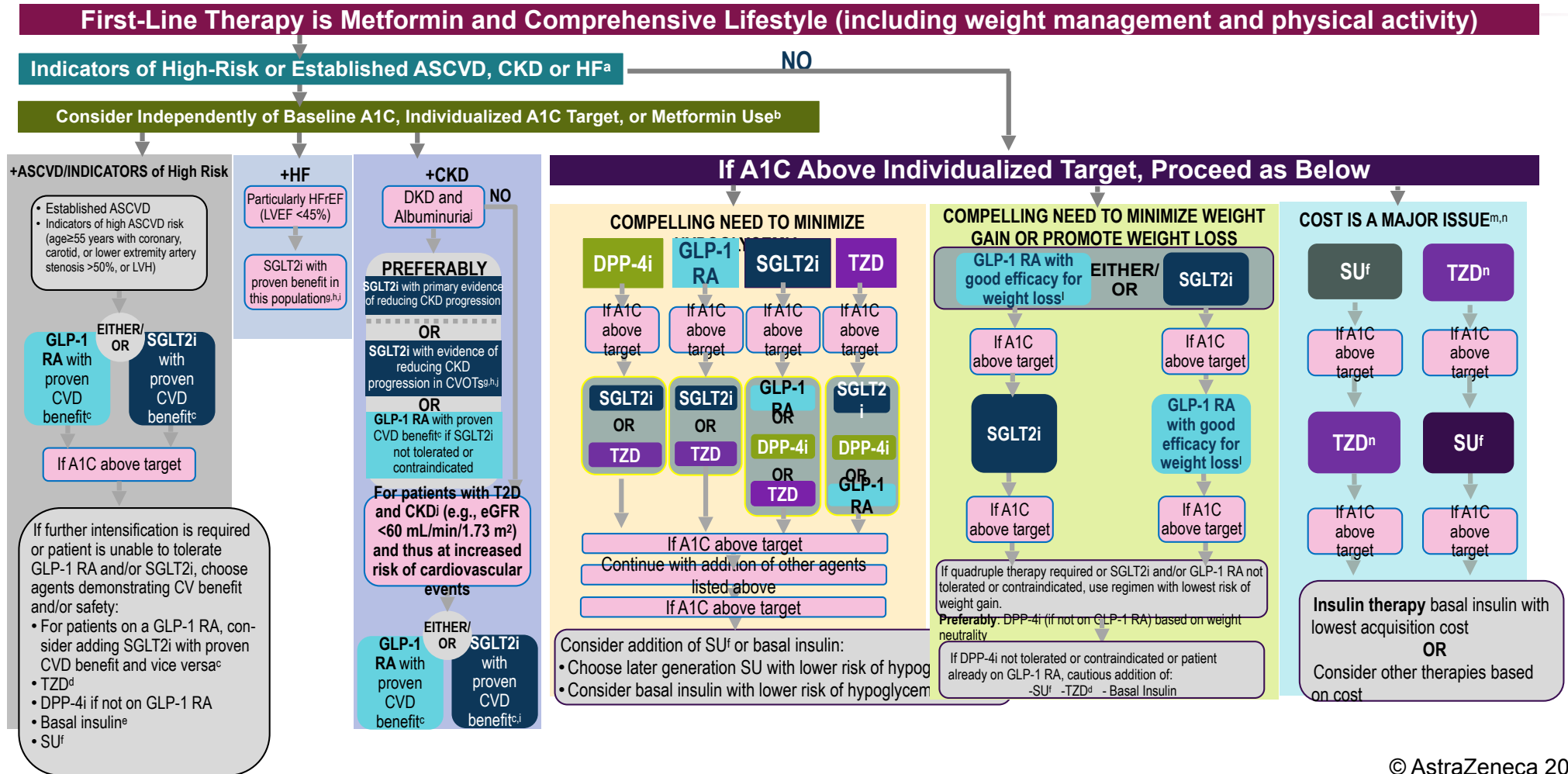


2020 ADA/EASD Consensus Report January 2020

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



© AstraZeneca 2019

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; glimepiride 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. ^hBasagliflozin, 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; Refer to Section 11: Microvascular Complications and Foot Care. ^jDegludec/glargine U300 < glargine U100/detemir < NPH insulin /Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide. ^kIf no specific comorbidities (ie, no established CVD, low risk of hypoglycemia, and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities); ^lConsider 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 CV
- **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

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)

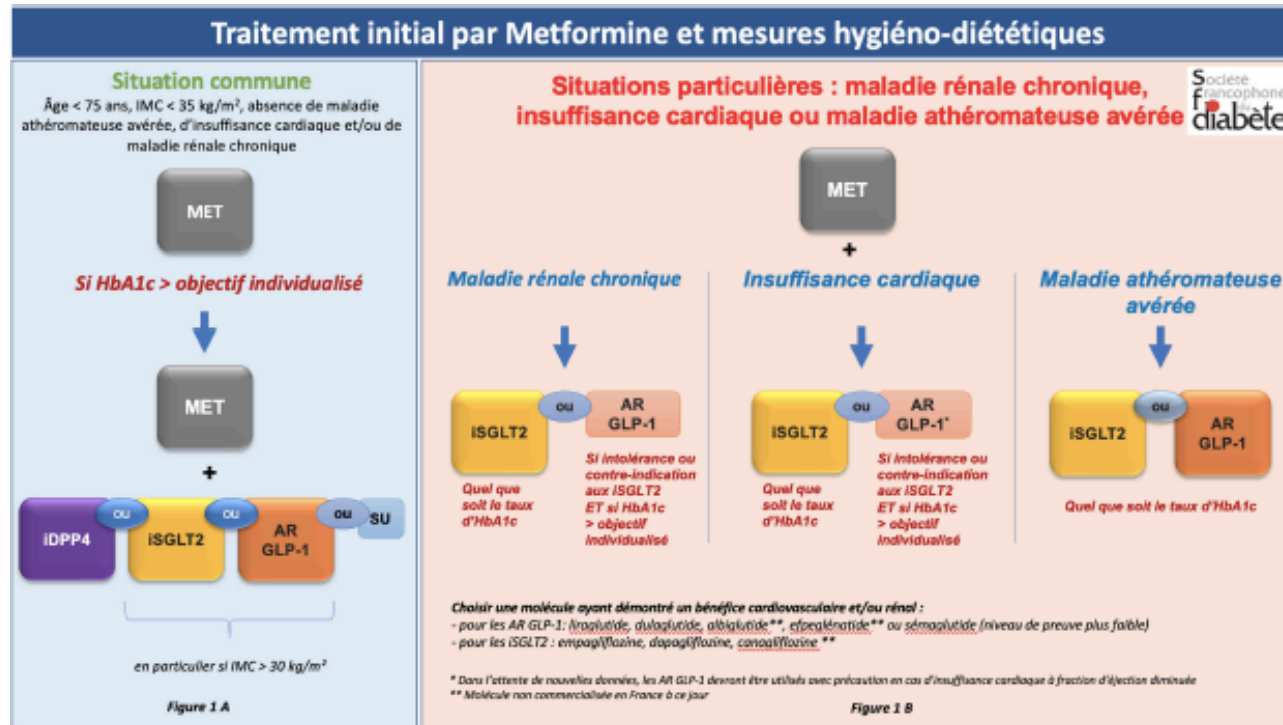
METFORMINE

+ inhibiteur de SGLT2*
(iSGLT2) si DFG adéquat

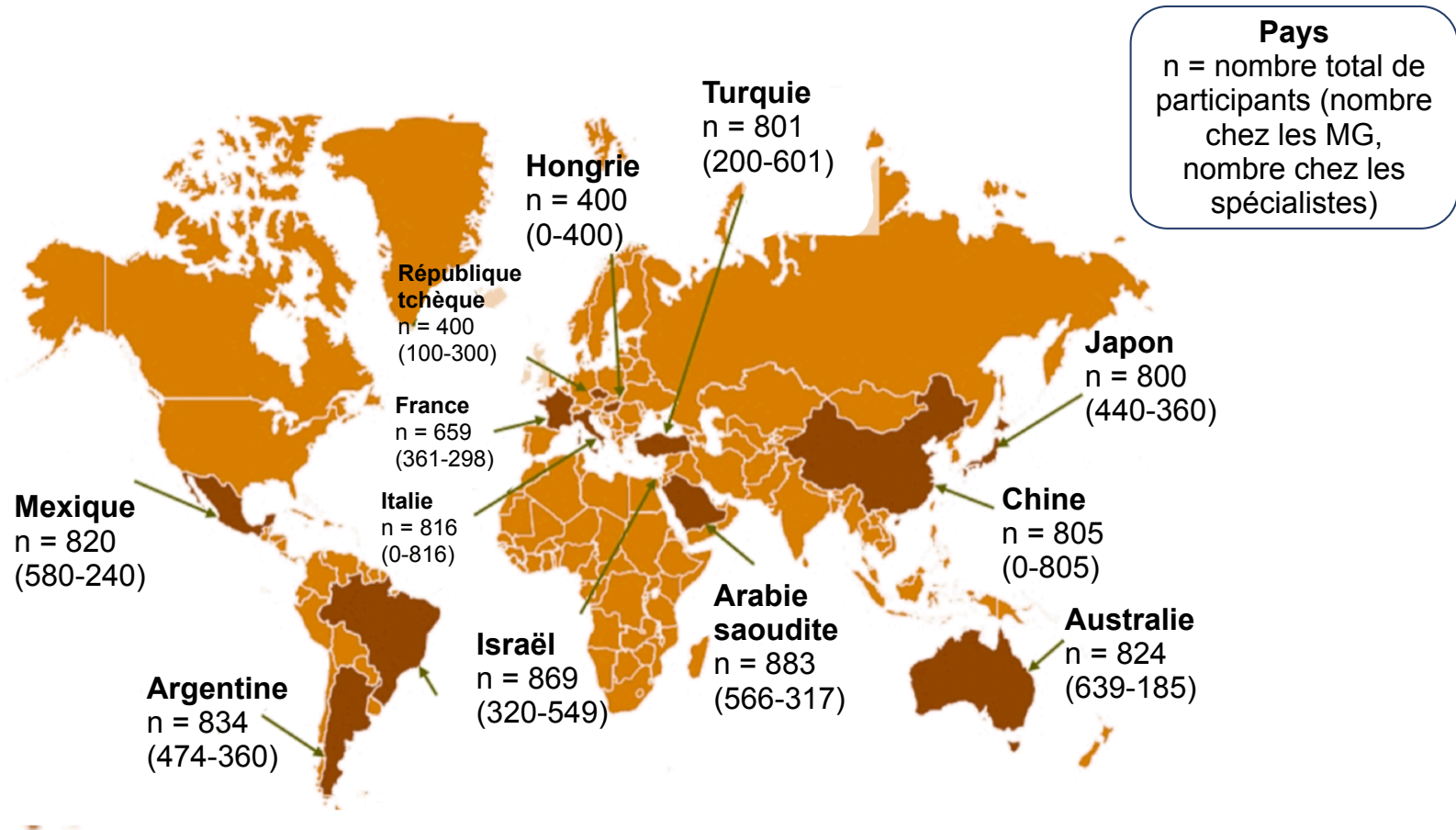
- Réévaluer les modifications thérapeutiques du mode de vie, l'adhésion et la participation thérapeutique du patient avant toute intensification thérapeutique
- Choisir une molécule ayant démontré un bénéfice cardiovasculaire et/ou rénal : liraglutide, dulaglutide, albiglutide (non commercialisé en France) 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-hyperglycémiant dans le diabète de type 2-2021

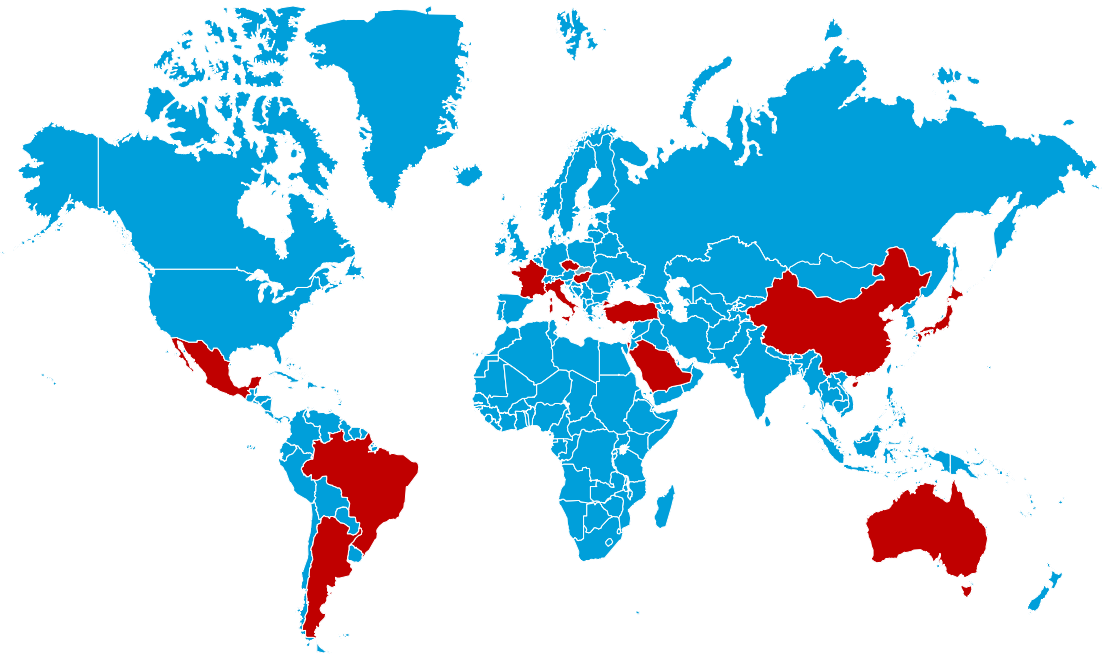
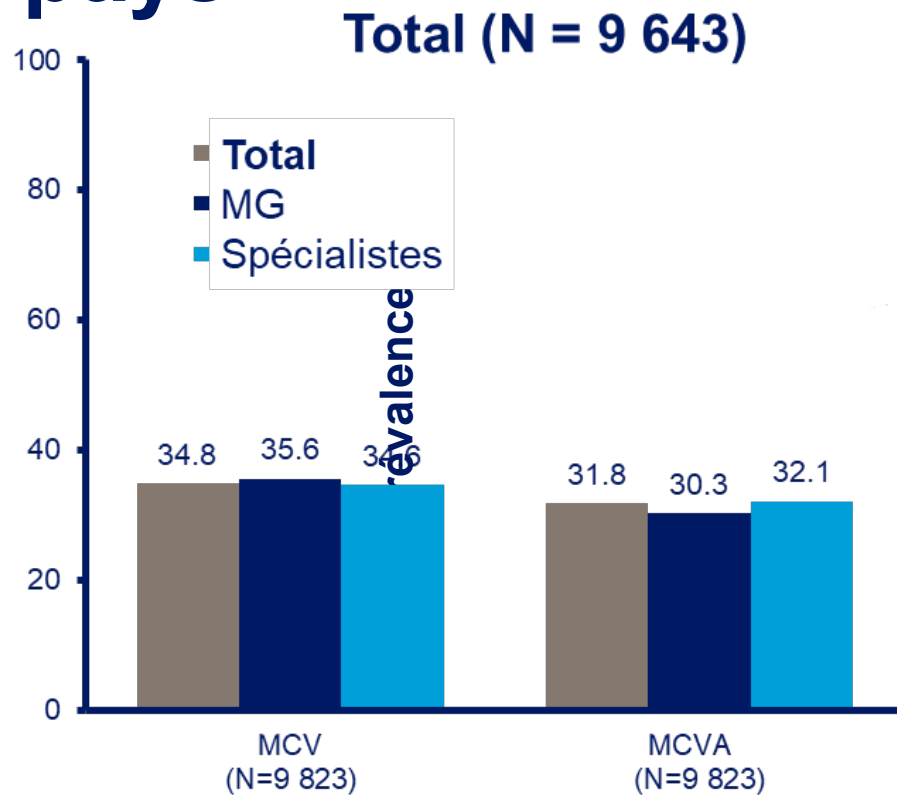
Patrice Darmon, Bernard Bauduceau, Lyse Bordier, Bruno Detournay, Pierre Gourdy, Bruno Guerci, Sophie Jacqueminet, Alfred Penformis, Jacques Philippe, André Scheen, Charles Thivolet, Tiphaine Vidal-Trecan, pour la Société francophone du diabète (SFD)



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

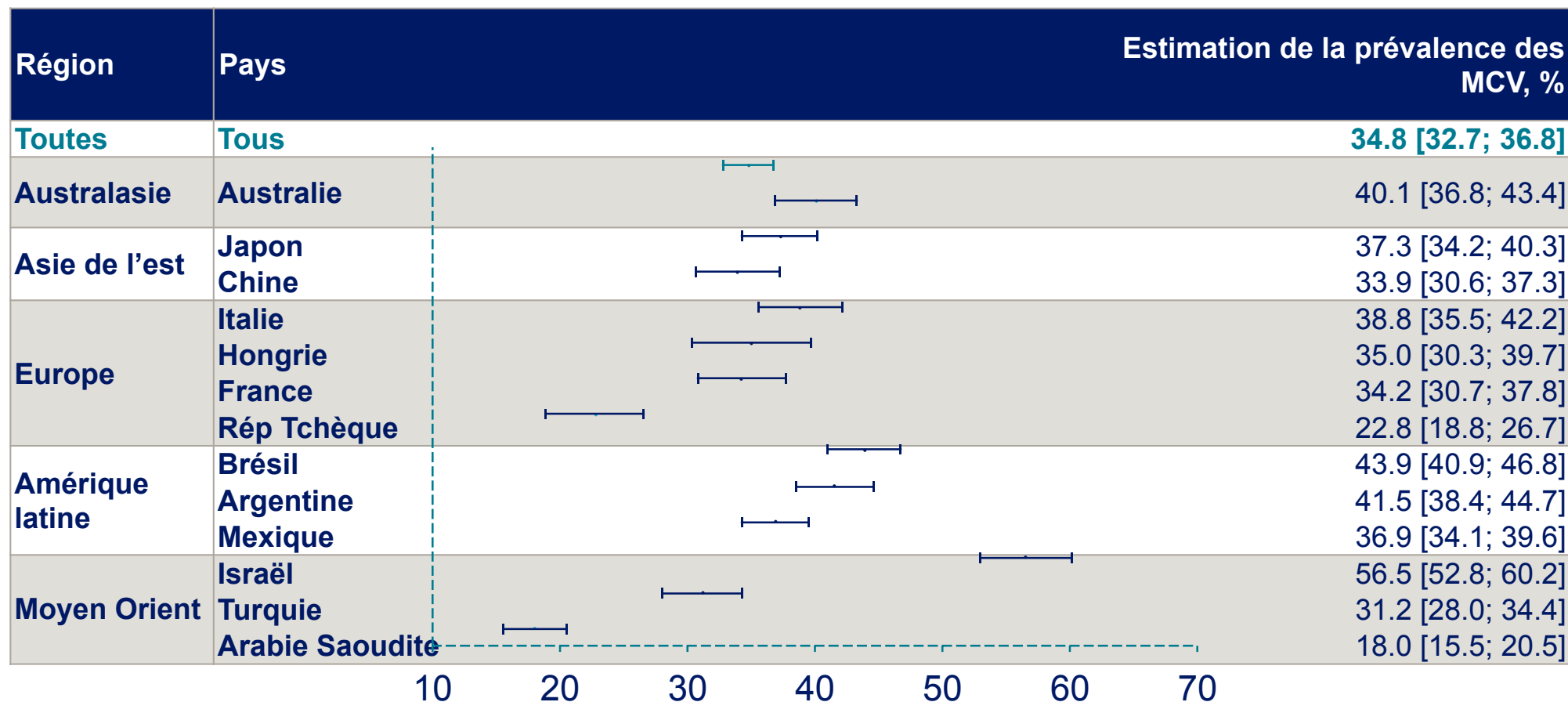


Prévalence globale des MCV dans les 13 pays



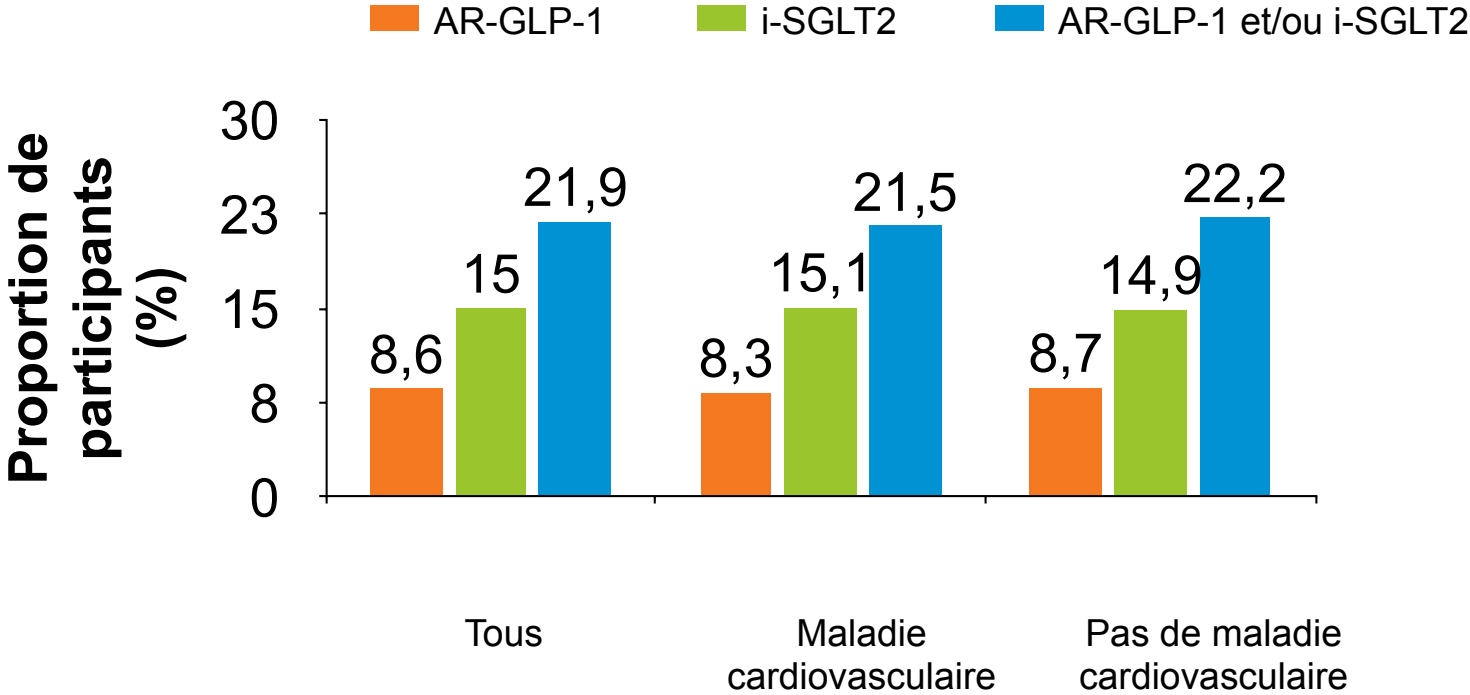
CV, cardiovasculaire ; MCV, maladie cardiovasculaire ; MCVA, maladie cardiovasculaire athérosclérotique ; DT2, diabète de type 2
Darmon P, Meyer L, Mozenson O et al. Abstract présenté au congrès virtuel de la SFD 2021, CO-03 (23-26 mars 2021)

Prévalence des MCV selon les pays



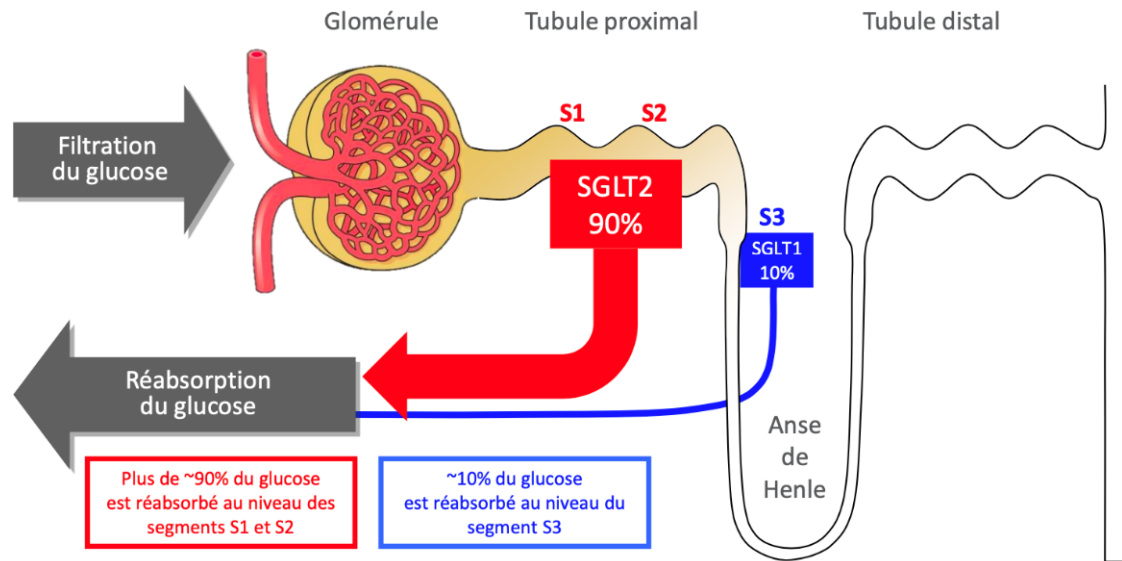
**Estimation de la
prévalence des MCV, %**

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

Les effets clinico-métaboliques des iSGLT2



Dapagliflozine
Empagliflozine*
Canagliflozine*
Ertugliflozine*

* non commercialisés en France

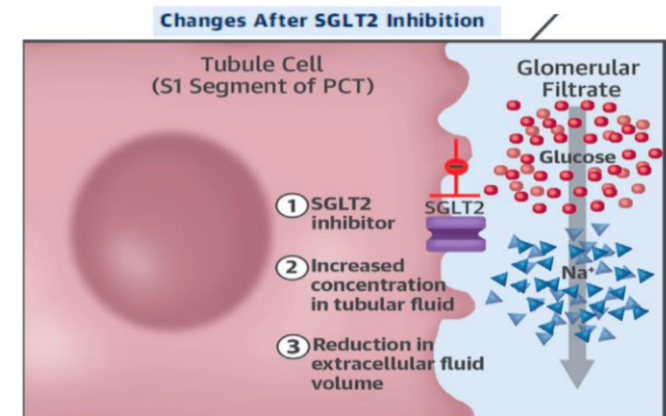
La capacité maximale de réabsorption du glucose est augmentée chez le patient DT2, conséquence de la surexpression de SGLT2 (co-transporteur glucose-sodium)

L'inhibition de SGLT2 diminue le seuil de réabsorption du glucose tout en favorisant son excrétion urinaire (70 à 80 g/j soit 280 à 320 kcal/j)

HbA1c -0,5 à -0,9% en moyenne, sans hypoglycémie

Amaigrissement -2 kg à -4 kg en moyenne

Baisse de la PAS (-4,0 mmHg en moyenne) et PAD (-1,6 mmHg en moyenne)



Review

Reduction in HbA1c with SGLT2 inhibitors vs. DPP-4 inhibitors as add-ons to metformin monotherapy according to baseline HbA1c: A systematic review of randomized controlled trials

Diabetes & Metabolism 46 (2020) 186–196

A.J. Scheen^{a,b,*}

Reduction in glycated haemoglobin (Δ HbA1c) overall and according to baseline HbA1c (<8% vs. \geq 8%) in randomized controlled trials (RCTs) of sodium-glucose cotransporter type-2 inhibitors (SGLT2is) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4is) as add-ons to metformin monotherapy.

Trial category	SGLT2is			DPP-4is			SGLT2is vs. DPP-4is	
	Trials/patients (n)	Baseline HbA1c (%)	Δ HbA1c (%)	Trials/patients (n)	Baseline HbA1c (%)	Δ HbA1c (%)	Baseline HbA1c	Δ HbA1c
All (any mean HbA1c)	44 analyses from 29 RCTs (n=9321)	8.03 \pm 0.35	-0.80 \pm 0.20	61 analyses from 59 RCTs (n=17,914)	8.05 \pm 0.43	-0.71 \pm 0.23	P=0.8645	P=0.0354
Mean HbA1c < 8%	22 analyses (n=5460)	7.79 \pm 0.15	-0.735 \pm 0.17	29 analyses (n=11,982)	7.71 \pm 0.23	-0.62 \pm 0.16	P=0.1486	P=0.0117
Mean HbA1c \geq 8%	22 analyses (n=3861)	8.27 \pm 0.32	-0.87 \pm 0.22	32 analyses (n=5932)	8.35 \pm 0.33	-0.80 \pm 0.24	P=0.3853	P=0.2756
High vs. low HbA1c		P<0.0001	P=0.0299		P<0.0001	P=0.0013		

HbA1c reduction (Δ HbA1c) in selected head-to-head trials comparing sodium-glucose cotransporter type-2 inhibitors (SGLT2is) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4is) as add-ons to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

References	DPP-4is					SGLT2is (low dose)				SGLT2is (high dose)			
	Trial duration (weeks)	Gliptin (mg/day)	n	Baseline HbA1c (%)	Δ HbA1c (%)	Gliflozin (mg/day)	n	Baseline HbA1c (%)	Δ HbA1c (%)	Gliflozin (mg/day)	n	Baseline HbA1c (%)	Δ HbA1c (%)
Rosenstock et al, 2012 [22]	12	Sita 100	65	7.62	-0.74	Cana 100	64	7.81	-0.76	Cana 300	64	7.70	-0.92
Rosenstock et al, 2013 [26]	12	Sita 100	71	8.06	-0.45	Empa 10	71	7.91	-0.56	Empa 25	70	8.06	-0.55
Lavalle-Gonzalez et al, 2013 [27]	26	Sita 100	366	7.9	-0.73	Cana 100	368	7.9	-0.73	Cana 300	367	7.9	-0.88
Rosenstock et al, 2015 [34]	24	Saxa 5	176	9.03	-0.88	Dapa 5	NA	NA	NA	Dapa 10	179	8.87	-1.20
DeFronzo et al., 2015 [36]	24	Lina 5	128	8.02	-0.70	Empa 10	137	8.00	-0.66	Empa 25	140	8.02	-0.62
Amin et al, 2015 [37]	12	Sita 100	55	8.24	-0.87	Ertu 5	55	7.88	-0.80	Ertu 10	55	8.13	-0.73
Pratley et al., 2018 [43]	26	Sita 100	247	8.5	-1.10	Ertu 5	250	8.6	-1.00	Ertu 15	248	8.60	-1.10
Mean value				8.20	-0.78			8.02	-0.75			8.18	-0.86
Standard deviation (SD)				0.46	0.20			0.29	0.15			0.41	0.24

Interactions pharmacodynamiques

Diurétiques

- Majoration possible de l'effet diurétique des thiazides et des diurétiques de l'anse et augmentation possible du risque de déshydratation et d'hypotension

Insuline et sécrétagogues d'insuline

- L'insuline et les sécrétagogues d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémisants, entraînent une hypoglycémie. Ainsi, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés en association avec la dapagliflozine

Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

- Interrompre le traitement dès la découverte de la grossesse
- Aucune donnée chez la femme enceinte
- Non recommandé au cours des second et troisième trimestres. Des études chez le rat ont révélé une toxicité pour le rein en développement durant la période correspondant aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse humaine.

Allaitement

- Ne pas utiliser durant l'allaitement. On ne sait pas si la dapagliflozine et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait humain.
- Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu.

Fertilité

- Non étudié chez les humains.

Quelques conseils pratiques pour minimiser l'importance des manifestations indésirables sous iSGLT2

Manifestation indésirable	Evitement	Précaution	Traitement
Infection génitale mycosique	Patientes avec antécédents d'infections urogénitales récurrentes	Hygiène génitale (sécher les muqueuses après les mictions)	Antimycosique local
Déplétion volémique Hypotension	Patients âgés fragiles	Arrêt temporaire éventuel des diurétiques	Réhydratation Réduire les anti-hypertenseurs

Conseils de sécurité en pratique

Acidocétose euglycémique

- Risque rare dans le DT2 (x2 avec i-SGLT2 : CANVAS)
 - Pas de signal dans DAP-HF, EMPEROR-HF ou DAPA-CKD
- Absence d'hyperglycémie : piège diagnostique
- Conditions déclenchantes particulières, notamment chirurgie

- Arrêter l'i-SGLT2 3 à 4j avant une intervention
- Informer les urgentistes de la présentation particulière
- Evoquer le diagnostic en cas de nausées, vomissements, douleurs abdominales, et rechercher la cétose même en l'absence d'hyperglycémie

Quelques conseils pratiques pour minimiser l'importance des manifestations indésirables sous iSGLT2

Manifestation indésirable	Evitement	Précaution	Traitement
Acidocétose diabétique euglycémique	Patients avec peptide-C négatif Patients en période chirurgicale	Ne pas négliger symptômes évocateurs sous prétexte d'une hyperglycémie seulement modérée	Insulinothérapie Traitement classique comme toute acidocétose
Amputation des membres inférieurs	Patients avec antécédents d'ulcères plantaires ou d'amputations	Surveiller patients avec artériopathie périphérique	Traiter immédiatement et soigneusement toute ulcération plantaire

Quelle sont les indications des ISGLT2 ?

- Dapagliflozine 10 mg et Empagliflozine 10 et 25 mg sont indiquées chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique (**DFG > 25ml.min**) :
 - en monothérapie quand la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance.
 - en plus d'autres médicaments destinés au traitement du diabète de type 2
- Dapagliflozine 10 mg et Empagliflozine 10 et 25 mg sont indiquées chez l'adulte pour le traitement de l'IC a FeR présentant ou non un DT2 avec un **DFG >25 ml.min** (11/2020),
- Dapagliflozine 10 mg et Empagliflozine 10 et 25 mg sont indiquées chez l'adulte pour le traitement de la maladie rénale chronique (DT2 ou non) avec un DFG > 25ml.min, une albuminurie **UACR ≥200 to ≤5000 mg/g** (en attente du prix dans la MRC mi 2022)

Remboursement des ISGLT2

- **Périmètre de remboursement hors diabète**
 - Insuffisance Cardiaque à fraction d'éjection réduite (Dapagliflozine)

Périmètre de remboursement des ISGLT2 dans le DT2

- En bithérapie en association à la metformine
- En bithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiants
- En trithérapie en association aux sulfamides hypoglycémiants et à la metformine
- En trithérapie en association à l'insuline et à la metformine
- Médicament **initialement** soumis à **prescription initiale** annuelle réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou en médecine interne et **spécialistes en cardiologie et néphrologie**
- **Renouvellement** non restreint

Plusieurs essais cliniques testant l'association AR-GLP-1 + iSGLT-2

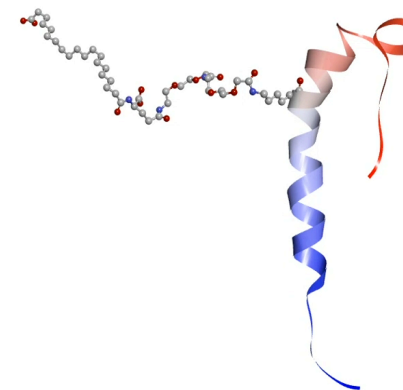
- **DURATION-8 (28s)** (2016) (DT2 sous MET seule)
 - EXE 2 mg SC QW + DAPA 10 mg vs EXE 2 mg ou DAPA 10 mg seuls
 - effets complémentaires (mais non additifs) sur l'HbA1c, le poids, la PAS et les triglycérides
- **AWARD-10 (24s)** (2018) (DT2 sous MET + iSGLT2)
 - DULA 0.75 ou 1.5 mg vs Pbo
 - Effets complémentaires (non additifs) sur l'HbA1c et sur le poids (dose à 1.5 mg)
- **SUSTAIN-9 (30s)** (2019) (DT2 sous MET + iSGLT2 +/- SU)
 - SEMA 1 mg vs Pbo
 - Effets complémentaires (non additifs) sur l'HbA1c et le poids
- **Tolérance jugée acceptable de l'association AR-GLP-1 et iSGLT-2**

L'avenir dans le traitement du DT2 : les co-agonistes ?

L'exemple du Tirzepatide

Tirzepatide

- Structure: 39 amino acid linear and multi-functional peptide based on the native GIP peptide sequence¹
 - modified to bind to both GIP and GLP-1 receptors¹
 - Includes a C20 fatty diacid moiety¹
- Mean half-life: approximately 5 days, enabling once-weekly dosing¹
- Plasma concentrations in people with renal and hepatic impairment do not differ from healthy people²



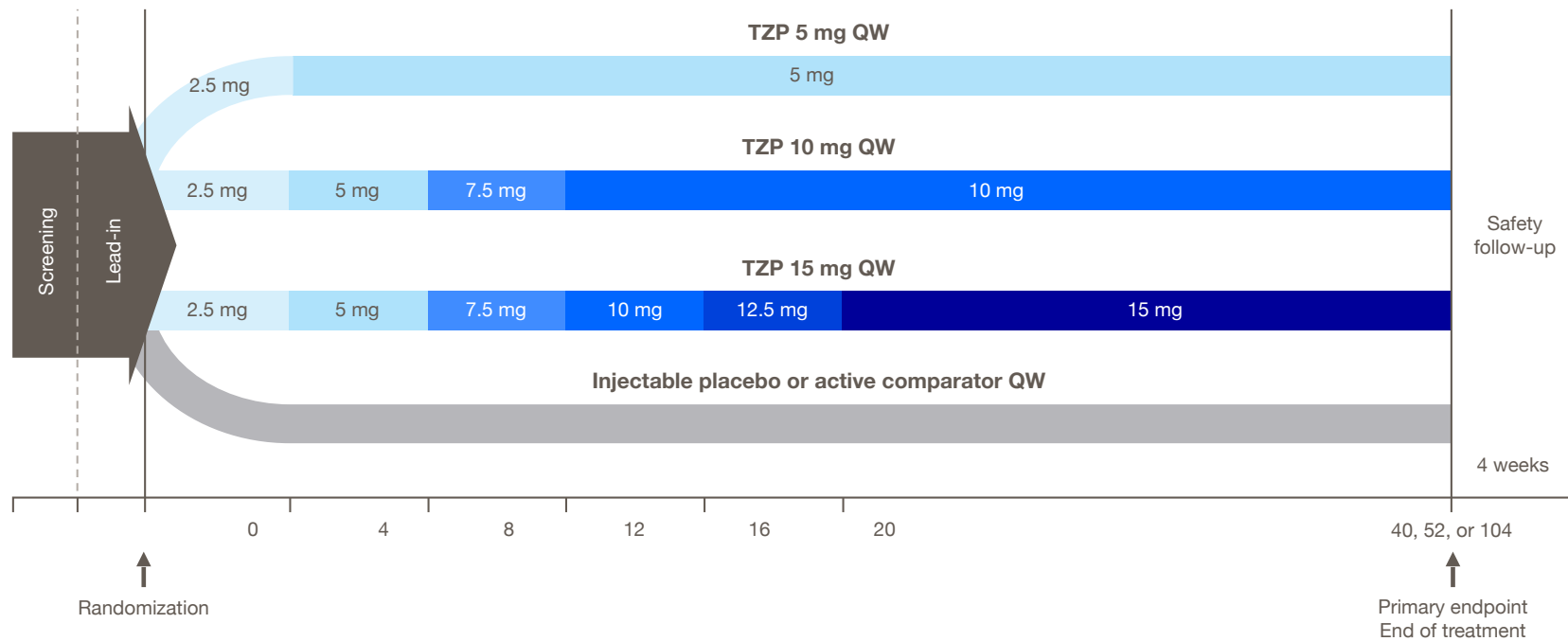
Note: This 3-dimensional rendering of tirzepatide is not an exact reproduction of the molecule and should be used for representative purposes only.
GIP = glucose-dependent insulintropic polypeptide; GLP-1 = glucagon-like peptide-1.
1. Coskun T, et al. *Mol Metab.* 2018;18:3-14. 2. Urva S, et al. *Diabetes.* 2020;69(suppl 1):Abstract 971-P.

SURPASS Program: Clinical Trials Across the T2D Spectrum

Monotherapy	2-Drug Combination	2-3 Drug Combinations	2-4 Drug Combinations	Combination With Insulin
SURPASS-1 vs. placebo ¹ Drug-naïve or washout from any OAM	SURPASS-2 vs. semaglutide ² Add-on to metformin	SURPASS-3 vs. insulin degludec ³ Add-on to metformin with or without SGLT-2i	SURPASS-4 vs. insulin glargine ⁴ Add-on to ≥ 1 and ≤ 3 OAMs (metformin, SGLT-2i, or SU)	SURPASS-5 vs. placebo ⁵ Both with insulin glargine with or without metformin SURPASS-6 vs. insulin lispro ⁶ (TID) Both with insulin glargine with or without metformin (ongoing)
SURPASS-CVOT⁷ H2H comparing TZP vs. dulaglutide >12,000 participants (ongoing)				

OAM = oral antihyperglycemic medication; SGLT2i = sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; SU = sulfonylurea; TID = three times daily; T2D = type 2 diabetes.
1. Rosenstock J, et al. *Lancet*. 2021;398(10295):143-155. 2. Frias JP, et al. *N Eng J Med*. 2021;385(6):503-515. 3. Ludvik B, et al. *Lancet*. 2021;398(10300):583-598. 4. Del Prato S, et al. *Lancet*. 2021;(Accepted). 5. Dahl D, et al. Poster presented at: ADA 2021. Poster LB-20. 6. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04537923> (Accessed August 17, 2021). 7. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04255433> (Accessed August 17, 2021).

SURPASS General Study Design¹⁻⁵



Primary Objective: Superiority and/or noninferiority of TZP 5 mg and/or 10 mg and/or 15 mg vs. placebo or active comparator in mean change in HbA1c from baseline at 40 or 52 weeks.

HbA1c = glycated hemoglobin; QW = once weekly; TZP = tirzepatide.

1. Rosenstock J, et al. *Lancet*. 2021;398(10295):143-155. 2. Frias JP, et al. *N Eng J Med*. 2021;385(6):503-515. 3. Ludvik B, et al. *Lancet*. 2021;398(10300):583-598. 4. Del Prato S, et al. *Lancet*. 2021;(Accepted). 5. Dahl D, et al. Poster presented at: ADA 2021. Poster LB-20.

SURPASS: Key Baseline Characteristics

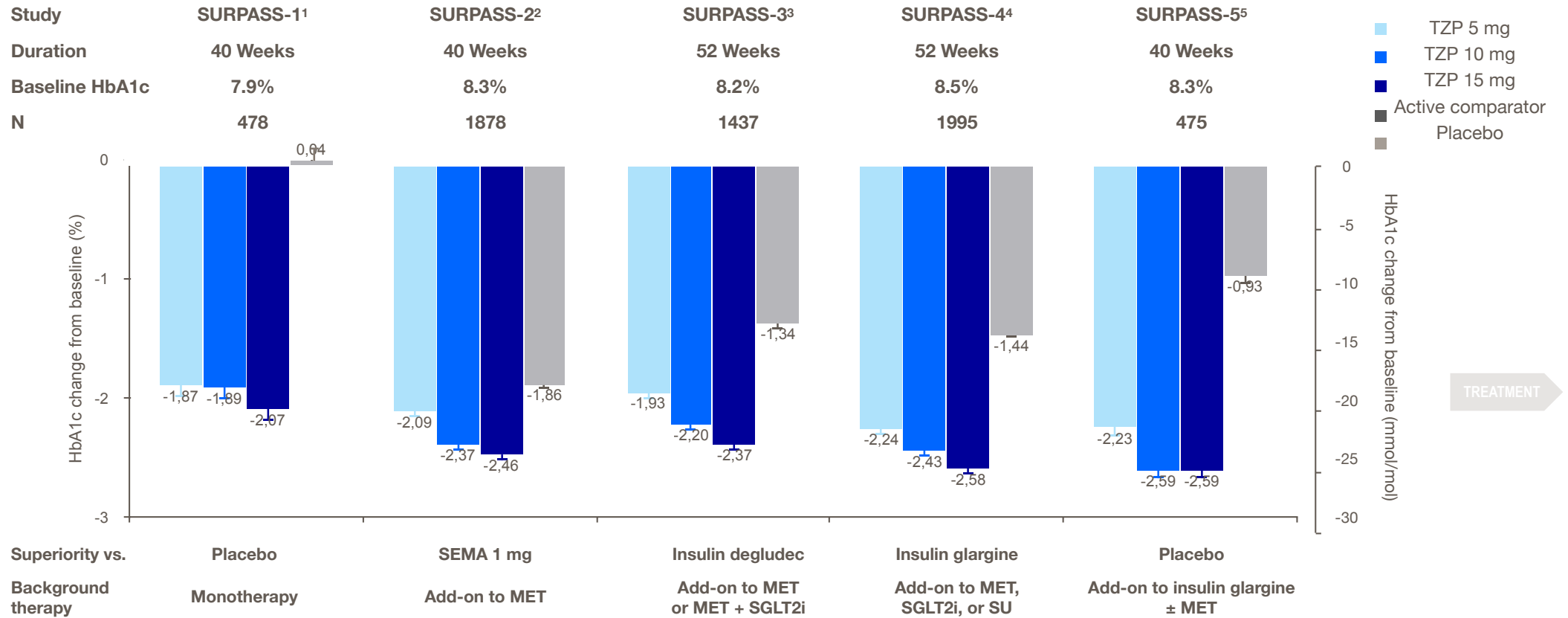
Parameter	SURPASS-1 ¹	SURPASS-2 ²	SURPASS-3 ³	SURPASS-4 ⁴	SURPASS-5 ⁵
Mean T2D Duration (years)	4.7	8.6	8.4	11.8	13.3
Mean HbA1c (%)	7.9	8.3	8.2	8.5	8.3
Mean Weight (kg)	85.9	93.7	94.3	90.3	95.3
Mean BMI (kg/m ²)	32	34	34	33	33
Background T2D Medications	N/A	MET	MET ± SGLT2i	Any combination of MET/SGLT2i/SU	Insulin glargine ± MET

BMI = body mass index; HbA1c = glycated hemoglobin; MET = metformin; QW = once weekly; SGLT2i = sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; SU = sulfonylurea; T2D = type 2 diabetes; TZP = tirzepatide.

1. Rosenstock J, et al. *Lancet*. 2021;398(10295):143-155. 2. Frias JP, et al. *N Eng J Med*. 2021;385(6):503-515. 3. Ludvik B, et al. *Lancet*. 2021;398(10300):583-598. 4. Del Prato S, et al. *Lancet*. 2021;(Accepted). 5. Dahl D, et al. Poster presented at: ADA 2021. Poster LB-20.

HbA1c Change From Baseline to Primary Endpoint

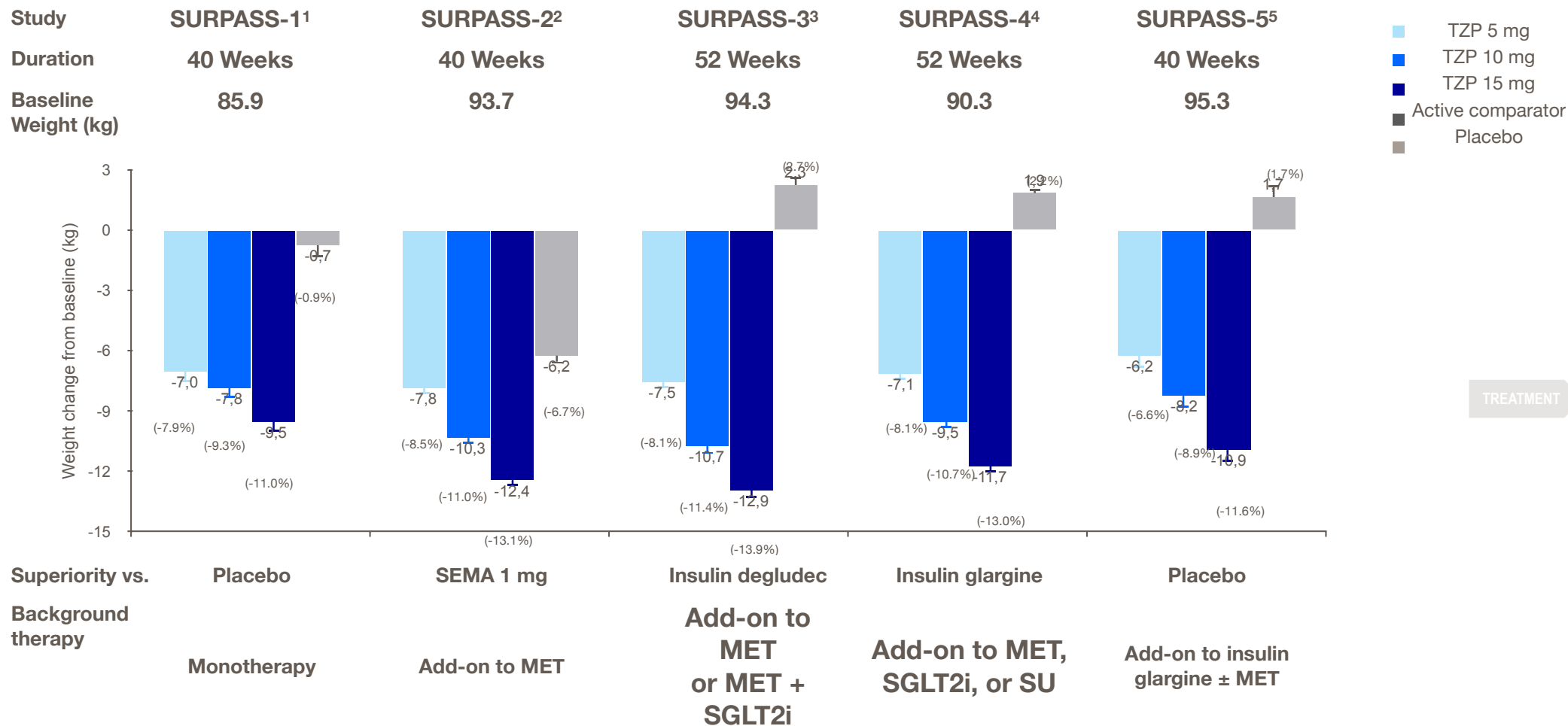
Efficacy Estimand



¹PK 001 vs. placebo or active comparator.
 Data are LSM (SE) in ITT population (efficacy analysis set). MMRM analysis. Data labels are % HbA1c.
 HbA1c = glycosylated hemoglobin; LSM = least squares mean; MET = metformin; in ITT = modified intent-to-treat; MMRM = mixed model repeated measures; SEMA = semaglutide; SGLT2i = sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor;
 SU = sulfonylurea; TZP = tirzepatide.
 1. Rosenstock J, et al. *Lancet*. 2021;398(10295):143-155. 2. Friauf JP, et al. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503-515. 3. Ludvik B, et al. *Lancet*. 2021;398(10303):583-598. 4. Dai Prato S, et al. *Lancet*. 2021 (Accepted). 5. Dai H, et al. Poster presented at ADA 2021. Poster LB-20.

Body Weight Change From Baseline to Primary Endpoint

Efficacy Estimand



Key Safety and Tolerability Findings

SURPASS-2¹	TZP 5 mg N=470	TZP 10 mg N=469	TZP 15 mg N=470	SEMA 1 mg N=469
TEAEs (% of patients)	63.6	68.7	68.9	64.2
Discontinuation from Study Drug due to AEs (% of patients)	6.0	8.5	8.5	4.1
SAEs (% of patients)	7.0	5.3	5.7	2.8
Death (% of patients)	0.9	0.9	0.9	0.2
SURPASS-4²	TZP 5 mg N=329	TZP 10 mg N=328	TZP 15 mg N=338	Insulin glargine N=1000
TEAEs (% of patients)	70.5	73.5	76.6	67.9
Discontinuation from Study Drug due to AEs (% of patients)	11.2	8.5	10.7	5.4
SAEs (% of patients)	14.6	16.5	12.1	19.3
Death (% of patients)	4.6	0.6	2.4	3.5

mITT population (safety analysis set). Data are n (%). Deaths are also included as SAEs and discontinuations due to AE. Note: Patients may be counted in more than 1 category.
 AE = adverse event; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse events.

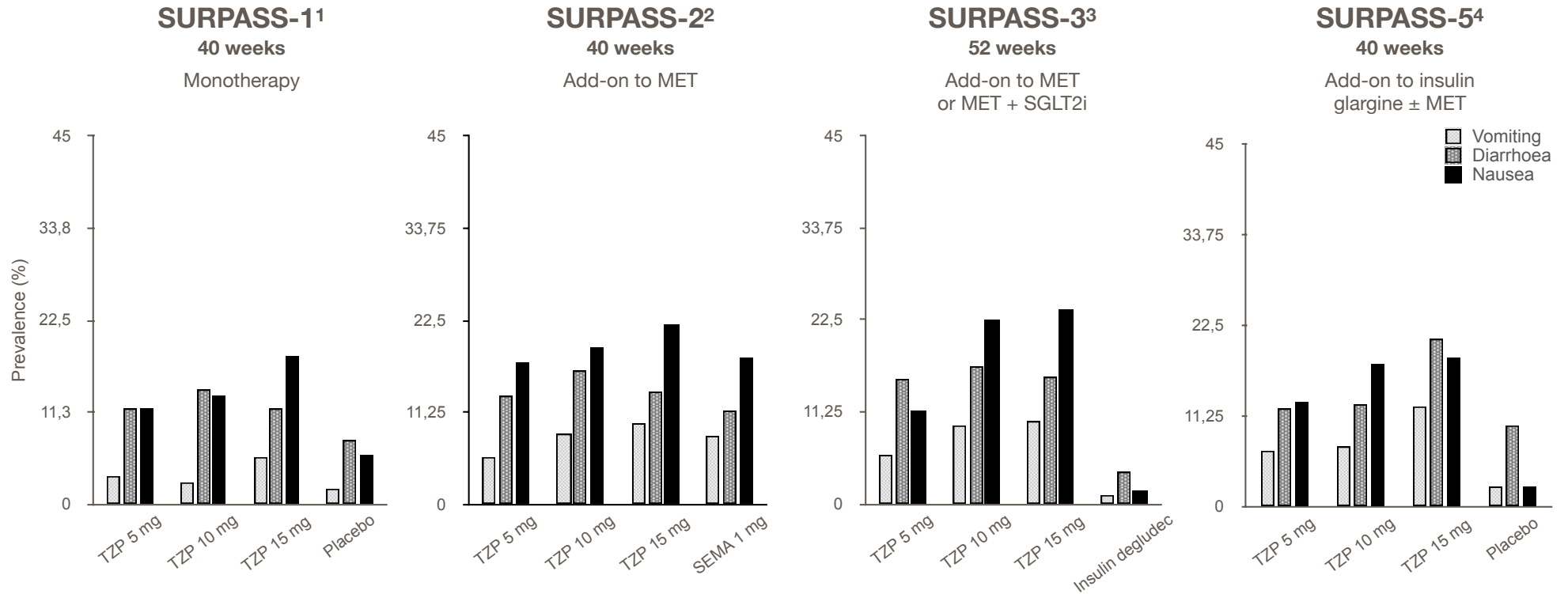
1. Frias JP, et al. *N Eng J Med.* 2021;385(6):503-515. 2. Del Prato S, et al. *Lancet.* 2021;(Accepted).

Incidence of Hypoglycemia

SURPASS-1¹	TZP 5 mg N=121	TZP 10 mg N=121	TZP 15 mg N=121	Placebo N=115
Hypoglycemia (blood glucose <54 mg/dL [3.0 mmol/L])	0	0	0	1 (1)
Severe hypoglycemia ^a	0	0	0	0
SURPASS-2²	TZP 5 mg N=470	TZP 10 mg N=469	TZP 15 mg N=470	SEMA 1 mg N=469
Hypoglycemia (blood glucose <54 mg/dL [3.0 mmol/L])	3 (0.6)	1 (0.2)	8 (1.7)	2 (0.4)
Severe hypoglycemia ^a	1 (0.2)	0	1 (0.2) ^b	0
SURPASS-3³	TZP 5 mg N=358	TZP 10 mg N=360	TZP 15 mg N=359	Insulin degludec N=360
Hypoglycemia (blood glucose <54 mg/dL [3.0 mmol/L])	5 (1.4)	4 (1.1)	7 (1.9)	26 (7.3)
Severe hypoglycemia ^a	0	0	1 (0.3) ^c	0
SURPASS-4⁴	TZP 5 mg N=329	TZP 10 mg N=328	TZP 15 mg N=338	Insulin glargine N=1000
Hypoglycemia (blood glucose <54 mg/dL [3.0 mmol/L])	29 (8.81)	20 (6.10)	27 (7.99)	191 (19.10)
Severe hypoglycemia ^a	1 (0.30)	0	3 (0.89)	11 (1.10)
SURPASS-5⁵	TZP 5 mg N=116	TZP 10 mg N=119	TZP 15 mg N=120	Placebo N=120
Hypoglycemia (blood glucose <54 mg/dL [3.0 mmol/L])	18 (15.5)	23 (19.3)	17 (14.2)	15 (12.5)
Severe hypoglycemia ^a	0	2 (1.6)	1 (0.8)	0

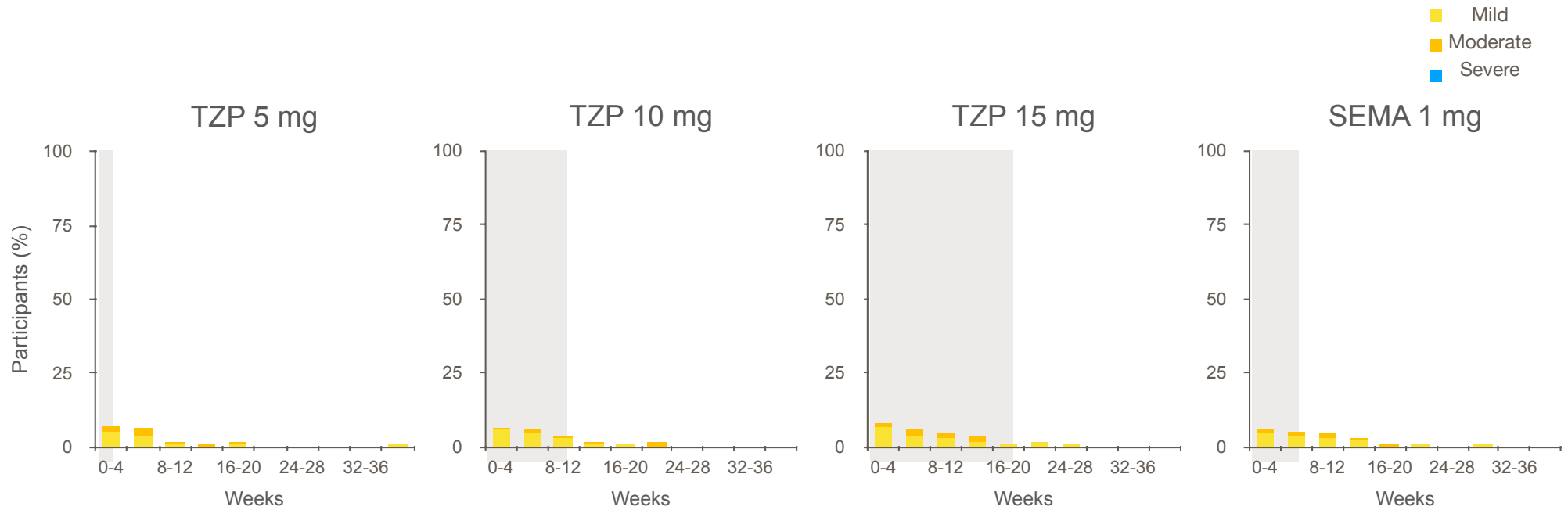
Data are n (%); mITT population (safety analysis set). Note: Patients may be counted in more than 1 level. Data after initiation of new glucose-lowering therapy are not included.
^aSevere event characterized by altered mental and/or physical status requiring assistance for treatment of hypoglycemia. Semaglutide and insulin glargine are active comparators in the SURPASS-2 and SURPASS-4 trials, respectively.
 mITT = modified intent to treat; SAE = severe adverse event; SEMA = semaglutide; TZP = tirzepatide.
 1. Rosenstock J, et al. *Lancet*. 2021;398(10295):143-155. 2. Frias JP, et al. *N Eng J Med*. 2021;385(6):503-515. 3. Ludvik B, et al. *Lancet*. 2021;398(10300):583-598. 4. Del Prato S, et al. *Lancet*. 2021;(Accepted). 5. Dahi D, et al. Poster presented at: ADA 2021. Poster LB-20.

Prevalence of Vomiting, Diarrhoea, and Nausea



Data are percentage of TEAE with $\geq 5\%$ frequency in any arm; mITT population (safety analysis set). Note: Patients may be counted in more than 1 category.
 MET = metformin; mITT = modified intent-to-treat; SEMA = semaglutide; SGLT2i = sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZP = tirzepatide.
 1. Rosenstock J, et al. Presented at the 81st Scientific Sessions of the ADA. 2021. 2. Frias JP, et al. Presented at the 81st Scientific Sessions of the ADA. 2021. 3. Ludvik B, et al. *Lancet*. 2021; In press. 4. Dahl D, et al. Presented at the 81st Scientific Sessions of the ADA. 2021.

Incidence of Nausea Over Time Through 40 Weeks (SURPASS-2)



Most cases of nausea were mild to moderate, transient, and occurred during the dose-escalation period in all groups

Data are percentage of participants who reported a new event relative to participants at risk during a time interval; mITT population (safety analysis set). Shaded areas indicate the period of time before reaching the maintenance dose of the study treatments. Incidence refers to the proportion of participants who have a new event during a time interval.
 mITT = modified intent to treat, SEMA = semaglutide; TZP = tirzepatide.
 Frias JP, et al. *N Eng J Med.* 2021;385(6):503-515.

Conclusions

- Evolution majeure des pratiques dans le DT2 : l'approche gluco-centrée n'est plus la seule considération dans le choix des traitements
- Nombreuses molécules à notre disposition, rendant l'individualisation du traitement de plus en plus importante
- Coordination diabétologue-cardiologue-néphrologue de plus en plus nécessaire
- Arrivée prochaine des co-agonistes va peut-être bouleverser les pratiques