

# 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

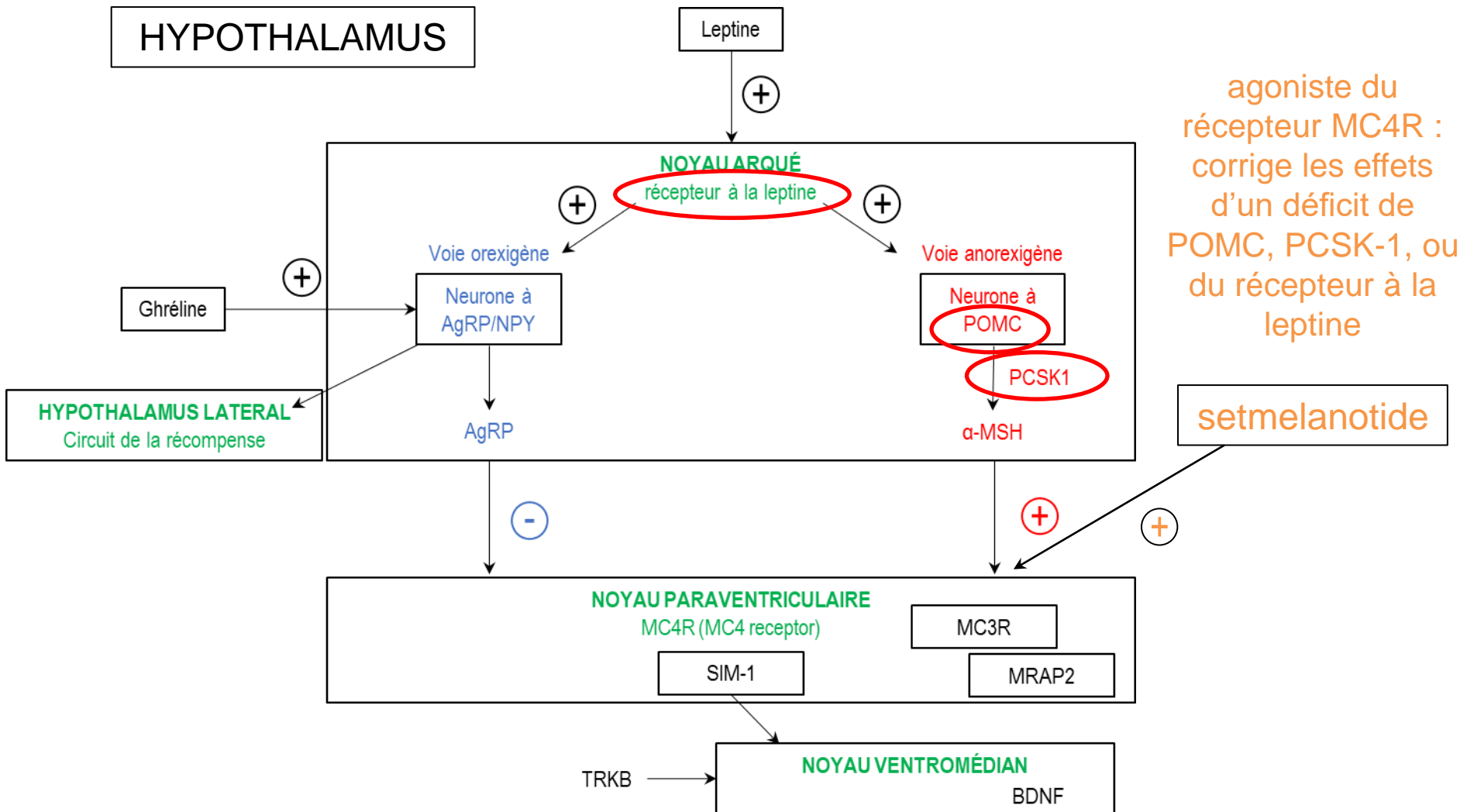
Liraglutide (SAXENDA)

Semaglutide (WEGOVY)



# Setmelanotide (IMCIVREE)

## Voie leptine – mélanocortines



2 nouveautés !

Setmelanotide (IMCIVREE)

Analogues du GLP-1

Liraglutide (SAXENDA)

Semaglutide (WEGOVY)

# Analogues du GLP-1

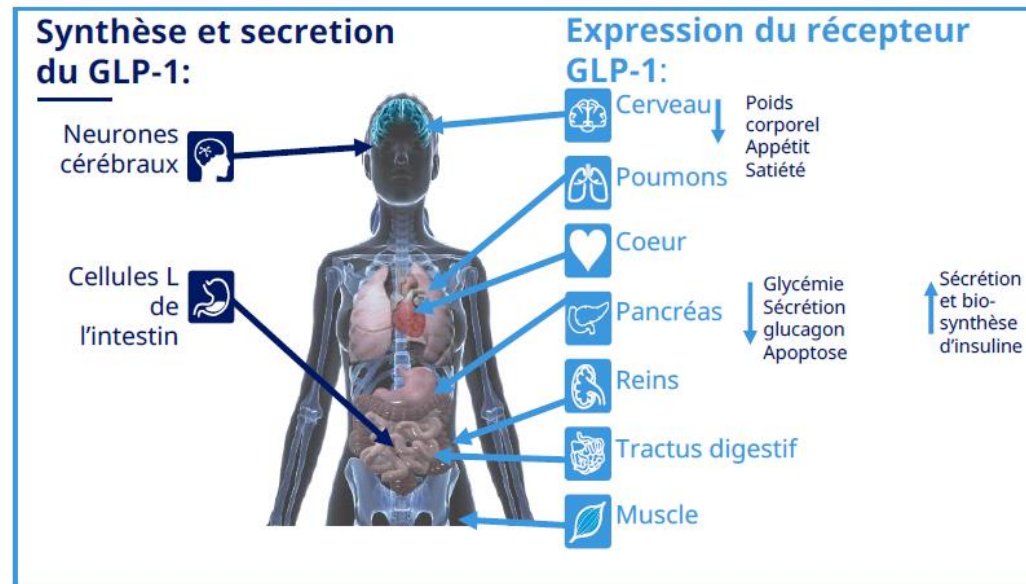
(ou agonistes du récepteur du GLP-1)

## 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  $\alpha$  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

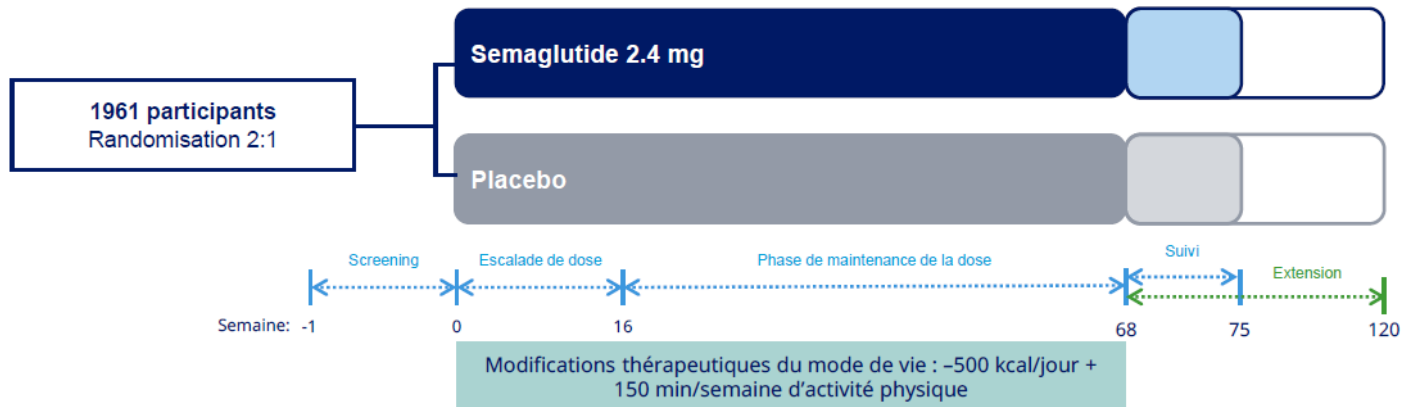


**1961 participants**  
Présentant un surpoids ou une obésité

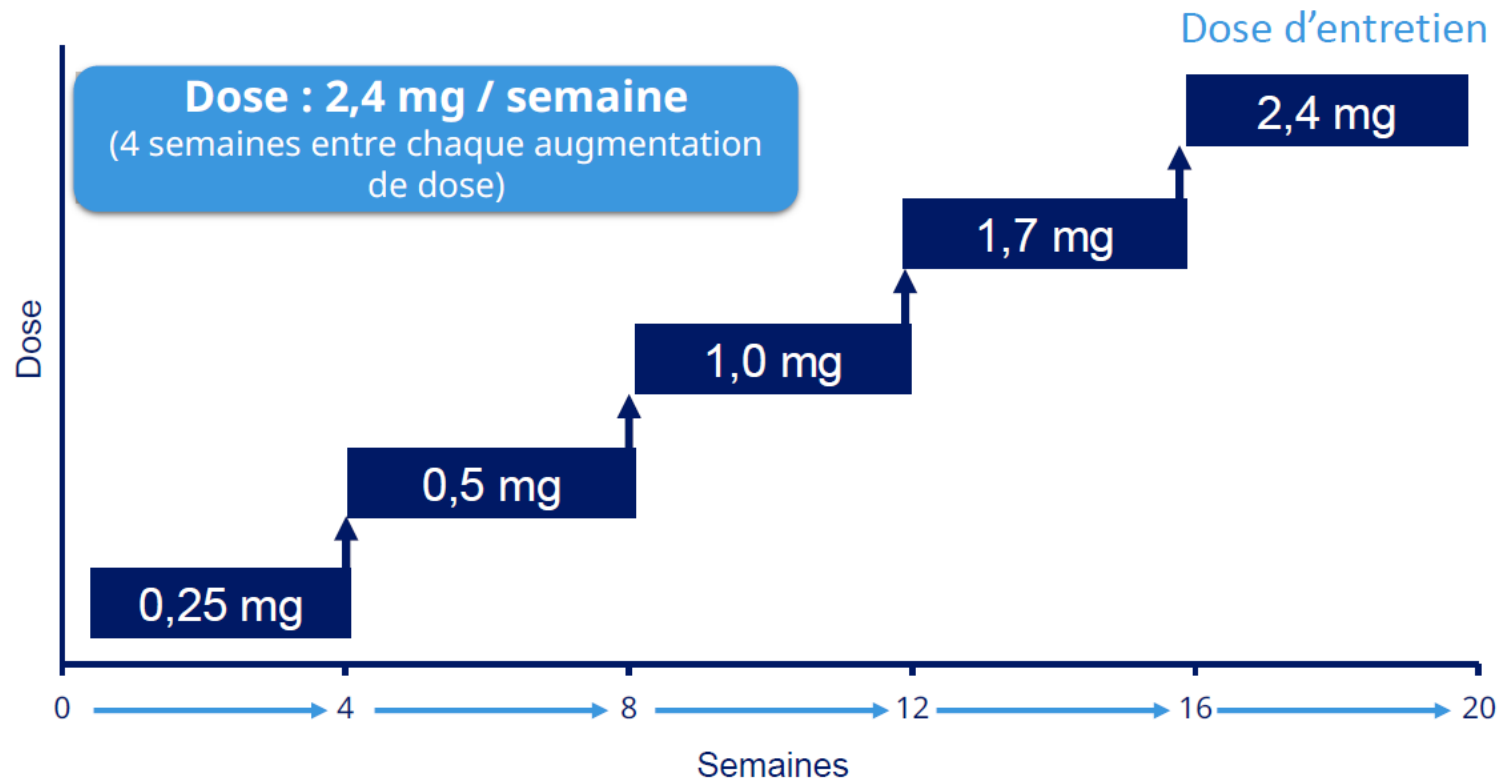
- Homme/femme  $\geq 18$  ans
- IMC :  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ou  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> et  $\geq 1$  comorbidité
- Poids corporel stable  $\geq 90$  jours
- HbA<sub>1c</sub>  $\leq 6.5\%$



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



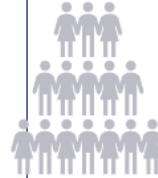
# Escalade de dose du semaglutide dans la prise en charge de l'obésité



# STEP 1 : Caractéristiques des patients



74% de femmes



Âge moyen : 46 ans



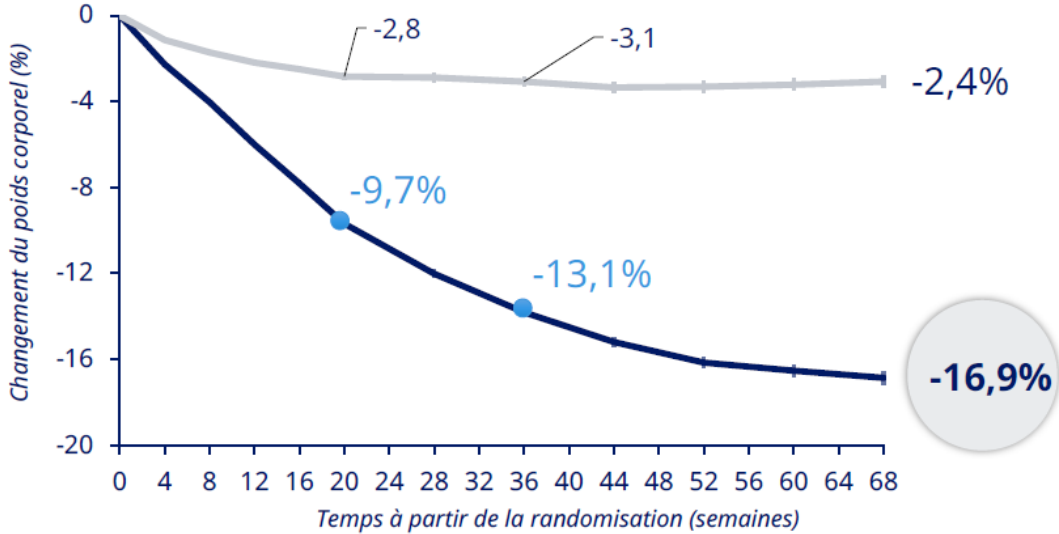
IMC : 37.9 kg/m<sup>2</sup>



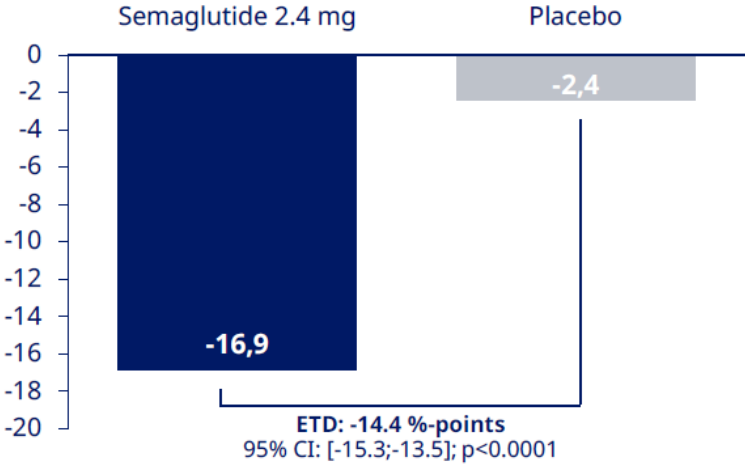
Dyslipidémie: 37%  
HTA : 36%

# STEP 1 : Résultats de l'étude

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

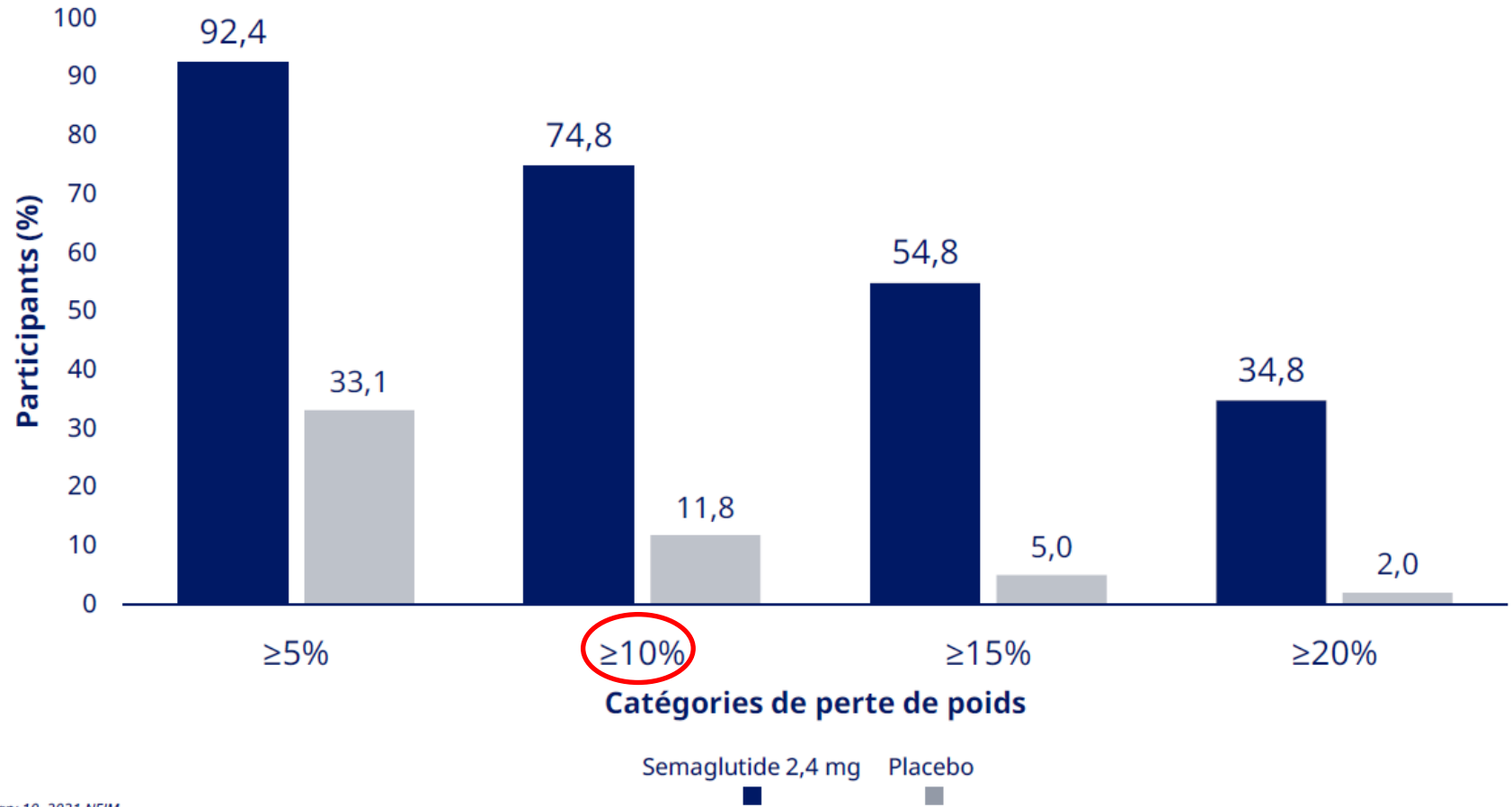


Changement du poids corporel initial jusqu'à la semaine 68



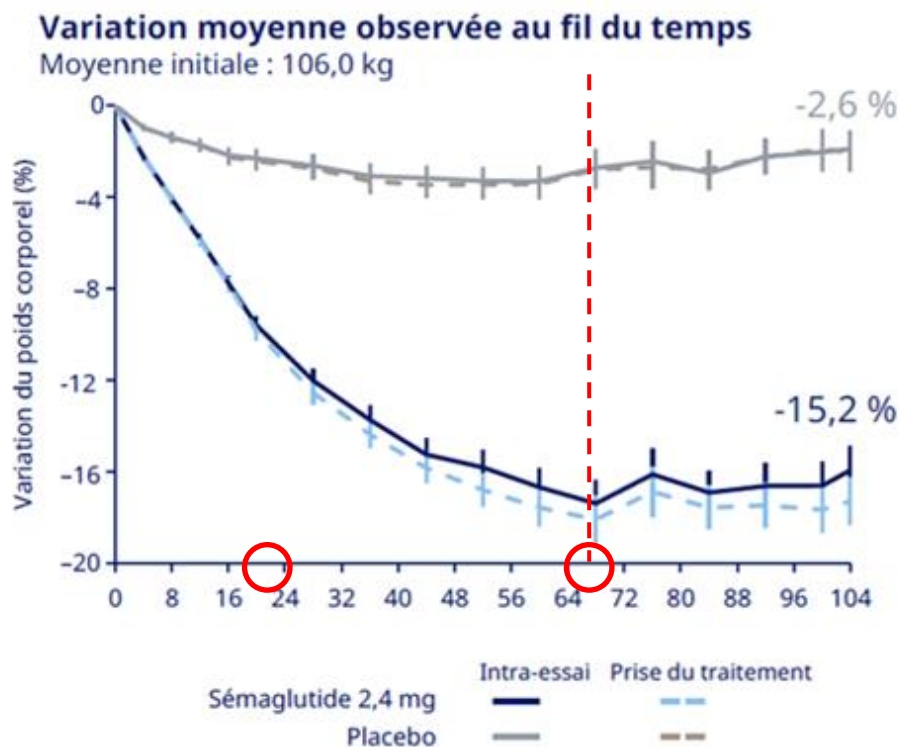
ETD: estimated treatment difference  
Wilding JPH, et al. February 10, 2021, NEJM

# STEP 1 : Résultats de l'étude

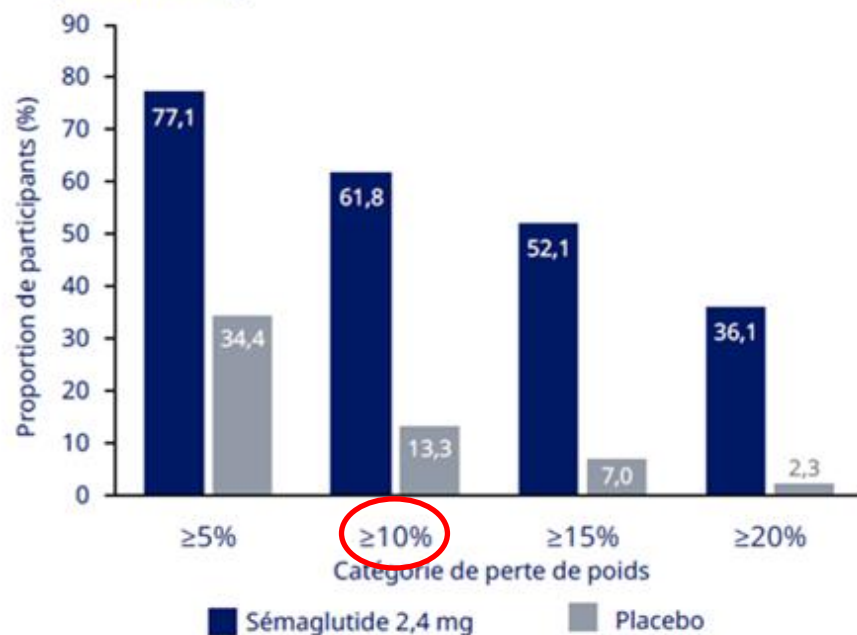


# STEP5 : jusqu'à 2 ans de traitement par semaglutide 2,4 mg (2022)

## Variation du poids corporel



## Catégories de perte de poids à 104 semaines (intra-essai)

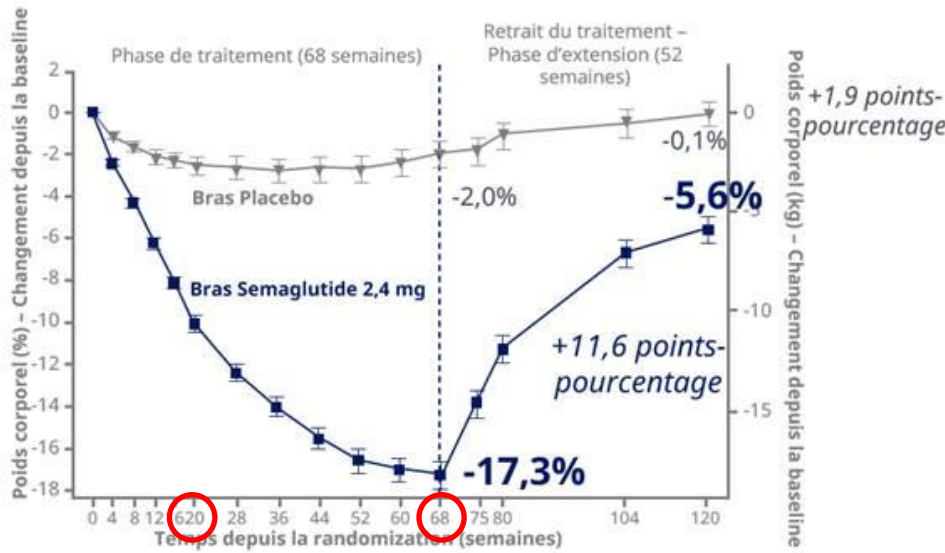


\*Paramètre de politique de traitement à estimer (évaluation de l'effet du traitement indépendamment de l'adhésion au traitement ou du recours à une intervention correctrice) ; †Paramètre de produit à estimer (évaluation de l'effet du traitement dans le cas d'une prise correcte du produit). IC, intervalle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

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

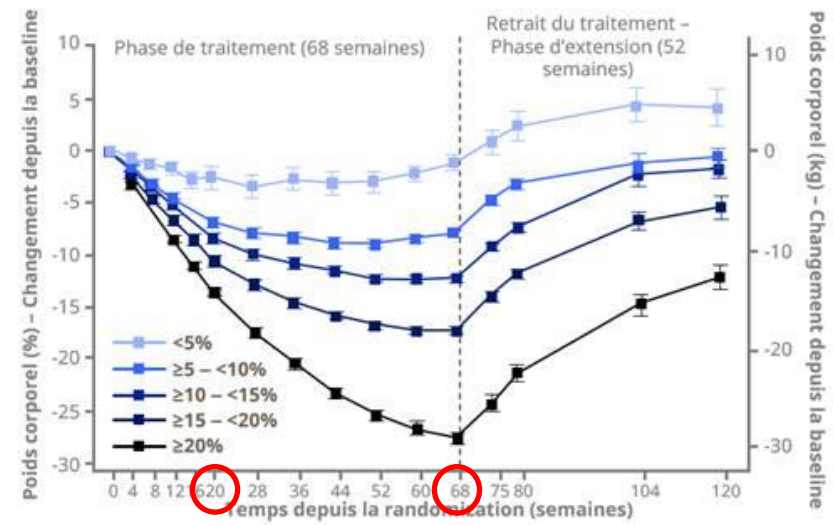
## Changement du poids corporel

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  $\geq 1$  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 : c'est pas fini

## Les études en cours

### **SELECT**

- Etude de supériorité cardiovasculaire
- En prévention secondaire
- 17500 participants, sur 6 continents
- Débutée en 11/2018, durée 5 ans : résultats été 2023

### **Enfants et adolescents**

- Etude sur des enfants de 12 à 18 ans en surpoids ou obésité
- 163 participants
- 68 semaines de suivi (dont 16 semaines de titration de dose)
- Débutée en 2019, fin en 2022 : résultats imminents
- Etude sur les enfants âgés de 7 à 12 ans : prévue

# Modalités d'accès au WEGOVY

## Indications

- Patient adulte > 18 ans
- IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>
- 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

## En pratique

Médicament en « Accès Précoce post-AMM » :

- Demande par médecin spécialiste sur une plateforme dédiée
- Délivrance par pharmacie hospitalière (PUI)
- Renseignement d'un e-CRF par le prescripteur :  
à l'instauration et à l'arrêt du traitement
- En attente de remboursement (2023... 2024 ?)

# 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

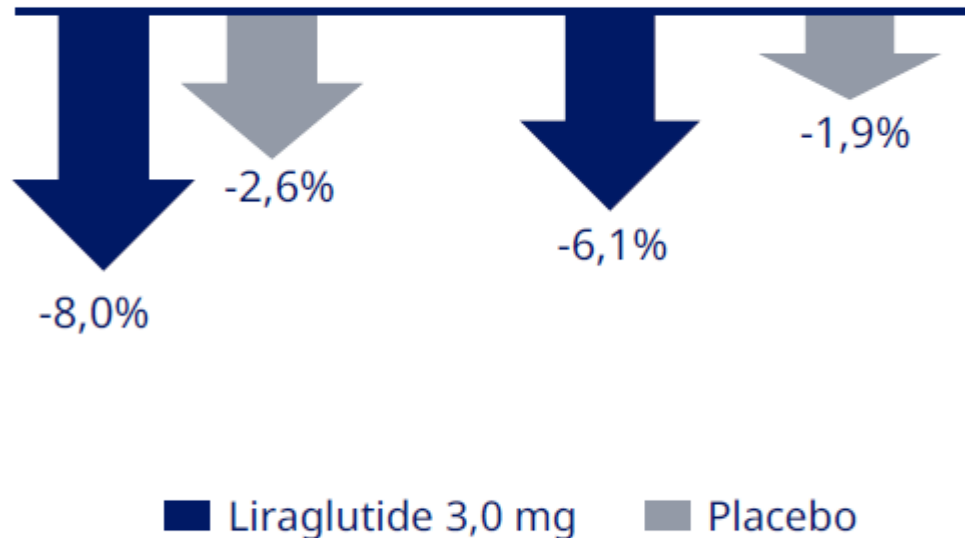


# Liraglutide SAXENDA : étude clinique SCALE

## SCALE Obésité et Prédiabète<sup>1,2</sup>

56 semaines n=3652      160 semaines n=2254

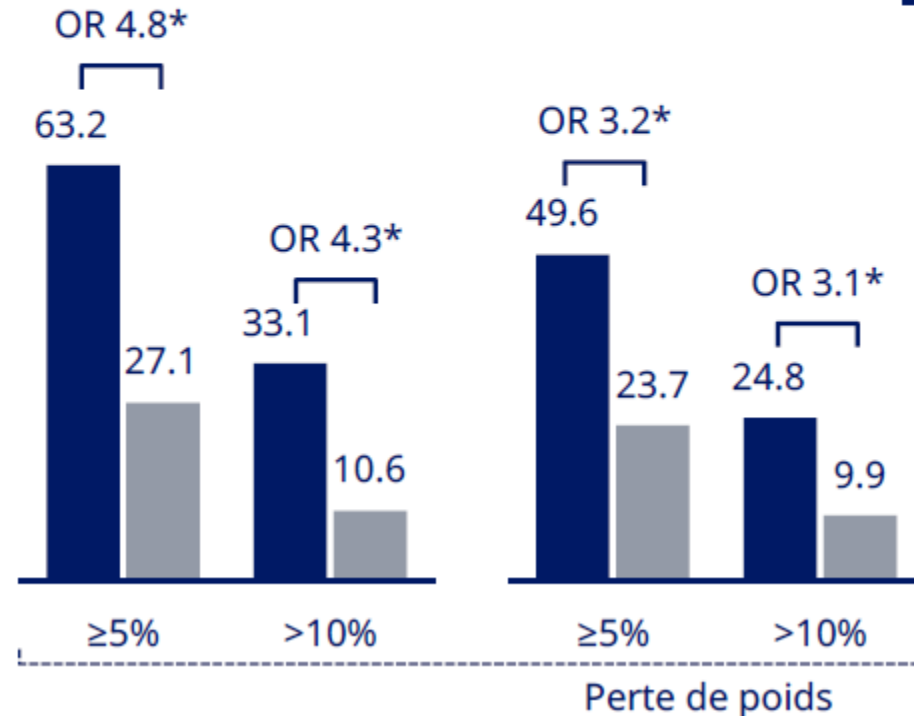
Perte de poids à la fin de l'étude



## SCALE Obésité et Prédiabète<sup>1,2</sup>

56 semaines ; n=3652

160 semaines ; n=2210<sup>†</sup>



# 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 ( $\geq 12$ 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

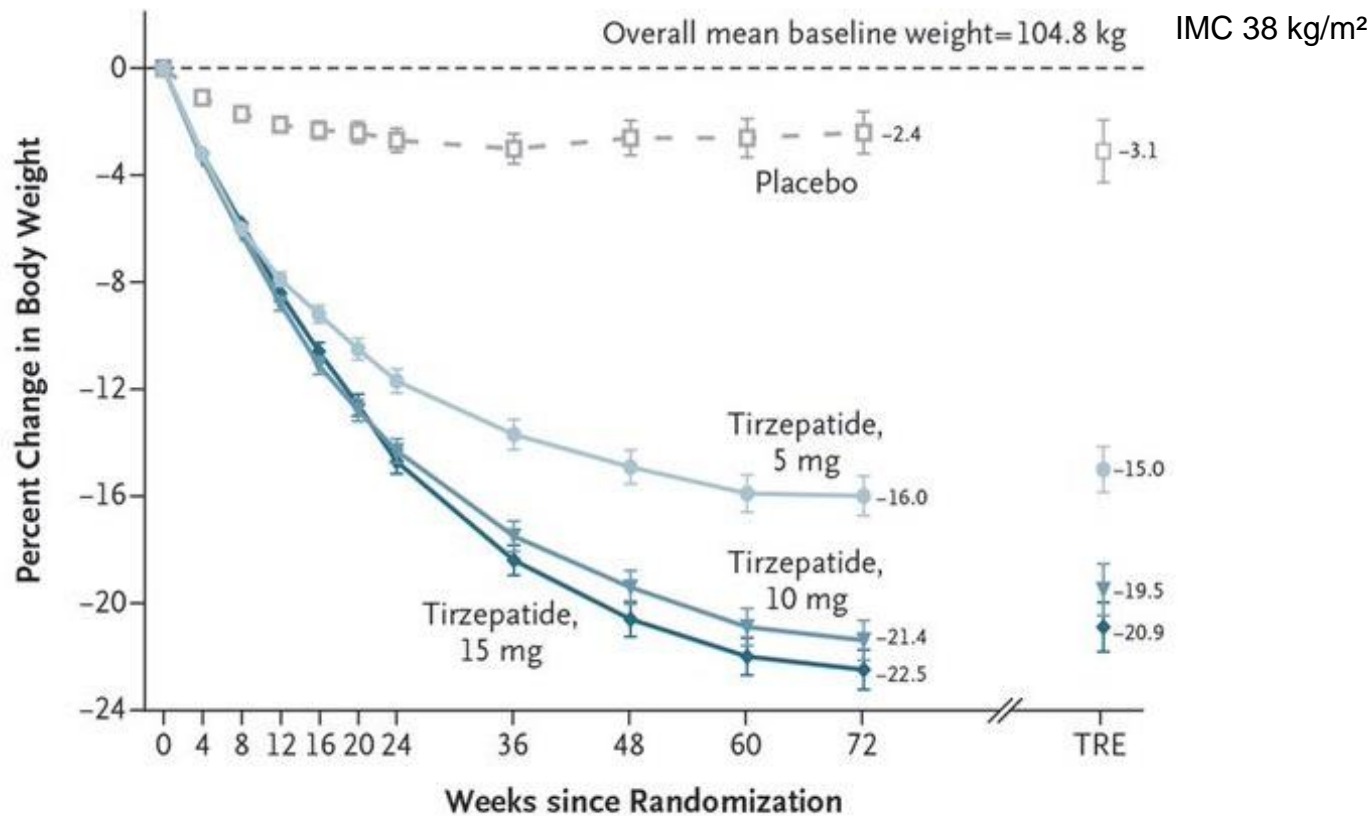
« twincretin »

**GLP-1 + GIP** (glucose dependant insulinotropic peptide)

1 injection sous-cutanée 1 fois par semaine



## Percent Change in Body Weight by Week (efficacy estimand)



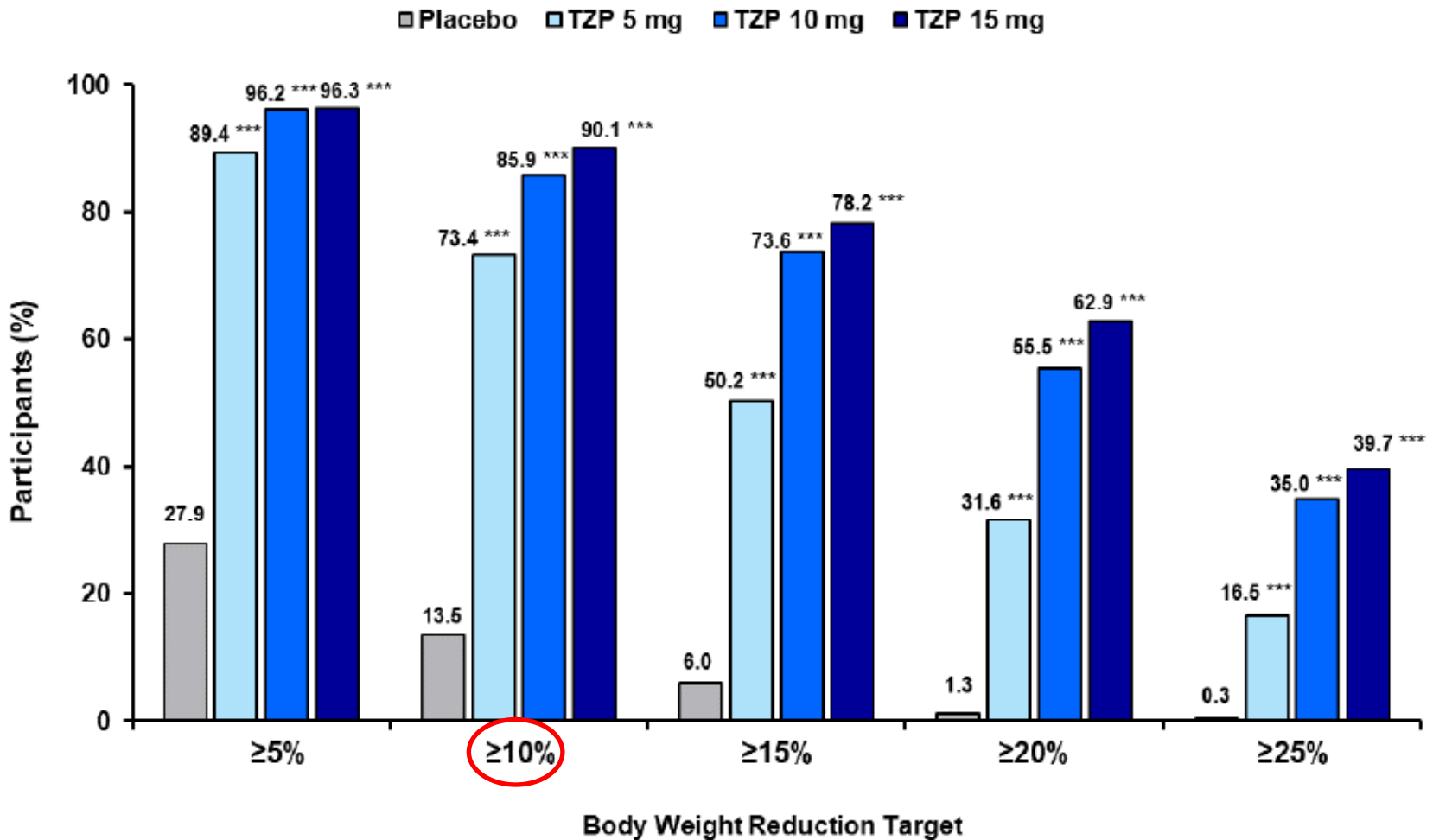
**Etude SURPASS-1 (phase 3) - Juillet 2022**

Patients obèses (IMC > 30)

**Poids -22,5% à 72 semaines (18 mois)**

# PERCENTAGE OF PARTICIPANTS ACHIEVING WEIGHT REDUCTION (%) TARGET

Efficacy Estimand



# Dans un futur proche...

## Retatrutide

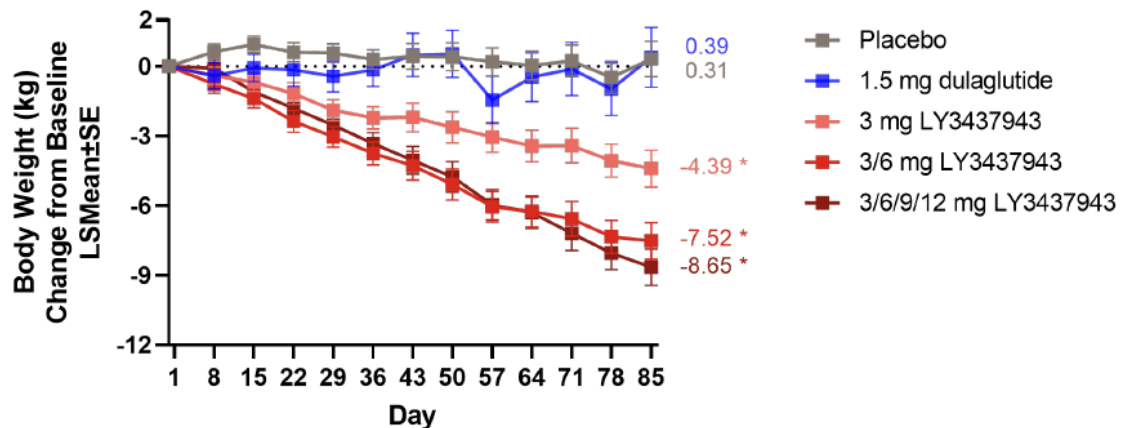
→ Triple agoniste

GLP-1 + GIP + glucagon

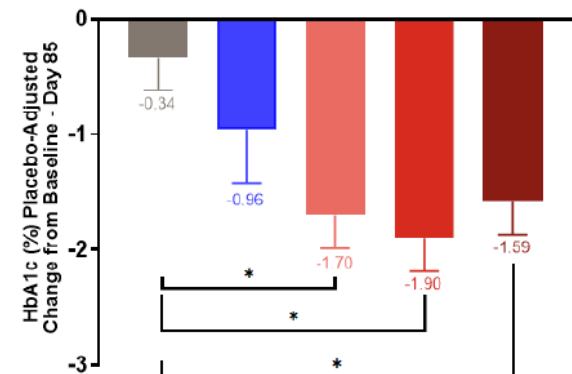
Etude de phase 1 :

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

## WEIGHT REDUCTION



## HbA1C



# Dans un futur proche...

Drug	Dosage <sup>†</sup>	Target	Maximum weight loss from baseline, % (kg)	Weight loss per month, % (kg)	Patients	Treatment duration	Clinical trial
<b>Semaglutide</b>	2.4 mg	GLP1R	18.2 (18.7)	1.1 (1.1)	Without T2D	68 weeks*	STEP 4 (NCT03548987) phase 3
<b>Tirzepatide</b>	15.0 mg	GLP1R/GIPR	22.5 (23.6)	1.3 (1.3)	Without T2D	72 weeks*	SURMOUNT-1 (NCT04184622) phase 3
<b>Retatrutide</b>	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**

