



# Doubles analogues d'hormones entéro-pancréatiques dans le traitement du diabète de type 2

Frédéric DADOUN - Service d'endocrinologie et diabétologie CHL



# Introduction

- Succès mondial des analogues du GLP-1 pour le traitement du diabète de type 2 (et de l'obésité)
  - Dulaglutide (Trulicity®) / Sémaglutide (Ozempic®, Wegovy®, Rybelsus®)
  - Efficacité en terme de réduction de l'HbA1c (et du poids)
  - Profil de tolérance correct (effets secondaires digestifs modérés)
  - Effets favorables sur les complications cardiovasculaires et rénales
  - Des limites:
    - Efficacité/tolérabilité
    - Impact potentiellement négatif sur la masse musculaire
    - Bénéfice partiel sur certaines comorbidités, dont MASLD/MASH, SAOS



# Introduction

- Combiner l'action de plusieurs hormones entéropancréatiques pourrait représenter une voie pour contourner ces limites
  - En intensifiant l'effet glycémique?
  - En intensifiant l'effet pondéral?
  - En améliorant la tolérance digestive?
  - En amplifiant le bénéfice sur la MASLD/MASH?
  - En préservant mieux la masse musculaire?
  
- Quels candidats parmi les hormones entéropancréatiques?
  - Intuitivement attendus: GIP, Amyline
  - Moins attendus, voire contre-intuitifs: Glucagon
  - D'autres plus lointains: Calcitonine, NPY...



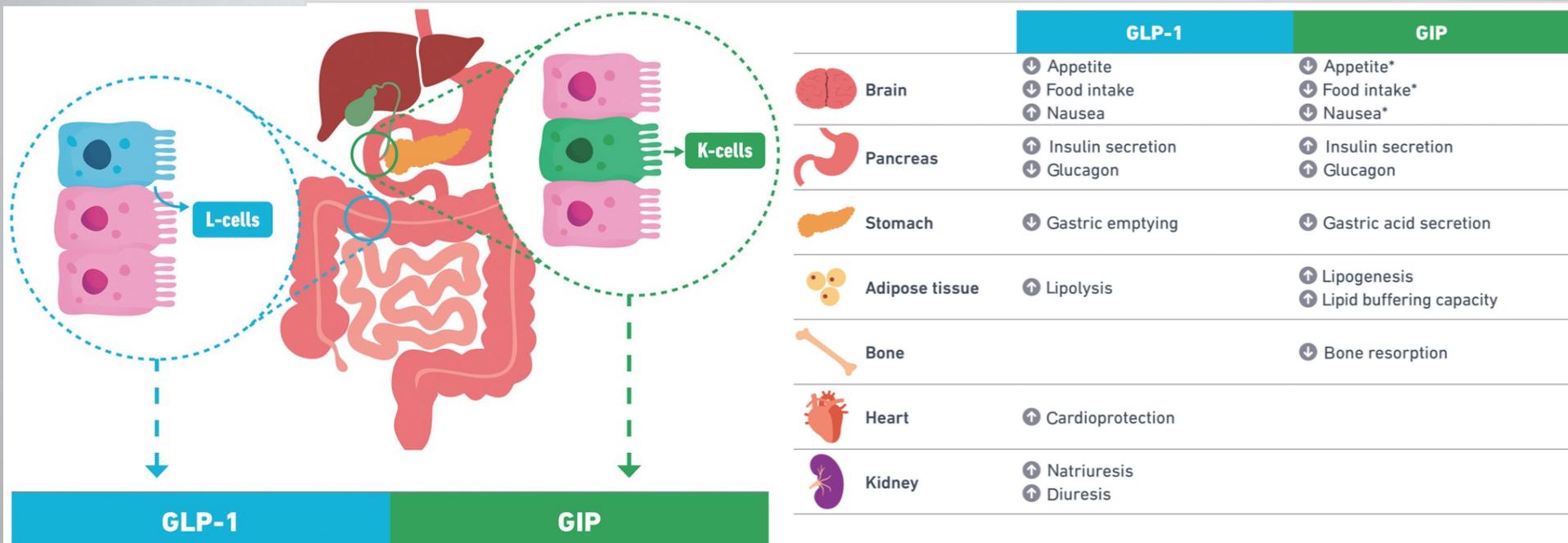
# Analogue double GLP-1 + GIP

## Rationnel

- **GIP: la 2<sup>ème</sup> incrétine**
  - Produit par cellules K (duodénum et jéjunum proximal)
  - Majore la sécrétion d'insuline en réponse à la prise alimentaire  
Mécanisme dépendant du glucose, mais:
    - Effet hypoglycémiant atténué voire absent en cas de diabète de type 2
    - Majore la sécrétion de glucagon chez le diabétique de type 2
  - Diminution de la nausée
  - Stimule la lipogénèse+stockage des acides gras/inhibe la lipolyse
  - Dans les études animales précliniques:
    - Effet anorexigène
    - Activation simultanée des récepteurs du GLP-1 et du GIP:  
Amplification des effets sur la glycémie et le poids

# Analogue double GLP-1 + GIP

## Rationnel



Sinha R et al. Journal of Obesity & Metabolic Syndrome 2023;32:25-45



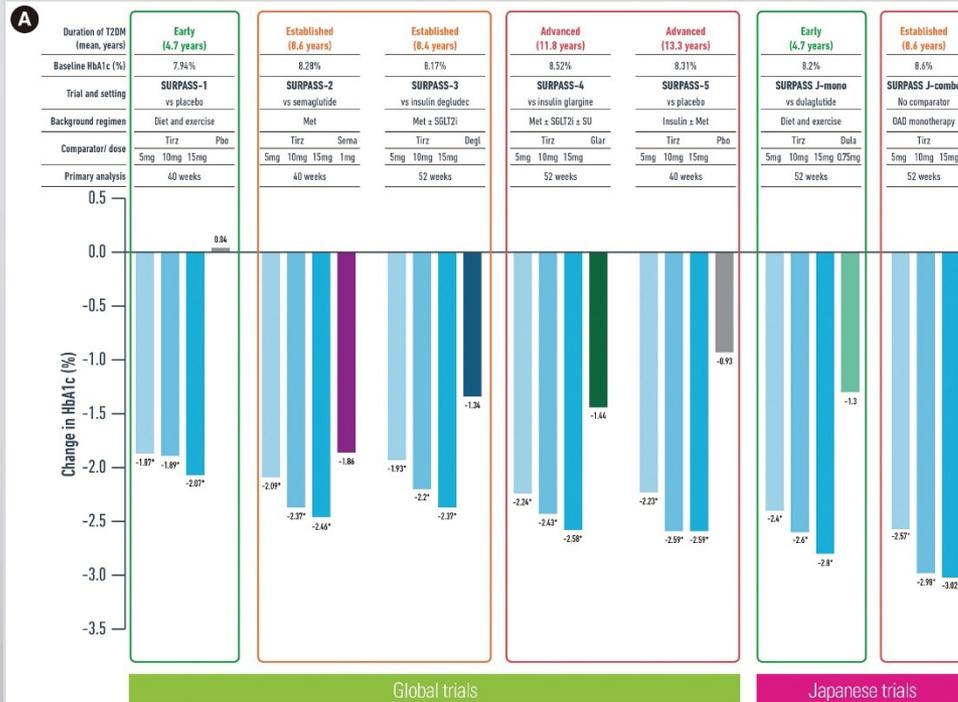
# Tirzepatide - Mounjaro®

## Le programme d'études SURPASS

- Etudes de phase I et de phase II favorables d'où phase III
  - Programme SURPASS pour le diabète de type 2
  - Programme SURMOUNT pour l'obésité

# Tirzepatide - Mounjaro®

## Le programme d'études SURPASS



Sinha R et al. Journal of Obesity & Metabolic Syndrome 2023;32:25-45

# Tirzepatide - Mounjaro®

## Le programme d'études SURPASS



Sinha R et al. Journal of Obesity & Metabolic Syndrome 2023;32:25-45

# Tirzepatide - Mounjaro®

## Le programme d'études SURPASS

**Table 3.** Change from baseline fasting plasma glucose and cardiometabolic risk factors in SURPASS programme and SURMOUNT-1 study

Trial	Treatment arm	Change from baseline				% Change from baseline					Trial	Treatment arm	Change from baseline				% Change from baseline						
		WC (cm)	FSG* (mg/dL)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	Total cholesterol	LDL-C (mg/dL)	Triglycerides	HDL-C (mg/dL)	ALT			AST	WC (cm)	FSG* (mg/dL)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	Total cholesterol	LDL-C (mg/dL)	Triglycerides	HDL-C (mg/dL)	ALT	AST
SURPASS-1	Tirzepatide 5 mg	-5.7	-43.6	-4.7 <sup>†</sup>	-2.9 <sup>†</sup>	-5.47	-6.66 <sup>†</sup>	-18.5	4.8	-29.1	-11.6	SURPASS J-mono	Tirzepatide 5 mg	-5.4	-57.9	-6.5	-3.2	-10.0	-12.0	-27.1	3.8	-26.2	-14.0
	Tirzepatide 10 mg	-6.9	-45.9	-5.2	-3.1 <sup>†</sup>	-6.34	-7.58 <sup>†</sup>	-18.2	3.2	-25.7	-9.5 <sup>†</sup>		Tirzepatide 10 mg	-6.8	-64.4	-8.8	-4.0	-11.6	-12.8	-32.8	5.4	-30.7	-14.9
	Tirzepatide 15 mg	-7.2	-49.3	-4.7 <sup>†</sup>	-3.4 <sup>†</sup>	-8.43	-12.43	-21.0	7.5	-32.9	-13.9		Tirzepatide 15 mg	-9.8	-67.6	-11.0	-5.6	-15.4	-19.3	-37.7	5.9	-32.4	-17.9
	Placebo	-2.0	12.9	-2.0	-1.4	-0.76	-1.64	4.7	-3.8	-10.2	-2.6		Dulaglutide 0.75 mg	0.4	-31.9	-1.4	0.1	-3.8	-4.8	-8.2	0	-0.9	2.2
SURPASS-2	Tirzepatide 5 mg	-6.9	-56.0	-4.8	-1.9	-5.49 <sup>†</sup>	-7.68 <sup>†</sup>	-19.0	6.8	-22.4 <sup>†</sup>	-8.7 <sup>†</sup>	SURPASS J-combo	Tirzepatide 5 mg	-3.3	-58.6	-5.1	-2.7	-11.1	-13.6	-21.9	0.9	-14.7	-4.7
	Tirzepatide 10 mg	-9.6	-61.6	-5.3	-2.5	-5.96 <sup>†</sup>	-5.59 <sup>†</sup>	-24.1	7.9	-29.2	-13.7		Tirzepatide 10 mg	-7.2	-71.2	-10.2	-3.6	-13.4	-15.1	-31.1	2.4	-23.9	-13.8
	Tirzepatide 15 mg	-9.9	-63.4	-6.5	-2.9	-6.26 <sup>†</sup>	-5.15 <sup>†</sup>	-24.8	7.1	-30.0	-14.1		Tirzepatide 15 mg	-9.0	-74.4	-8.7	-3.4	-14.6	-18.0	-37.4	5.1	-28.9	-12.2
	Semaglutide 1 mg	-5.6	-48.6	-3.6	-1.0	-4.78	-6.39	-11.5	4.4	-21.6	-9.2		SURMOUNT-1	Tirzepatide 5 mg	-14.6	NA	-7.0	-5.2	-4.9	-5.3	-24.3	7.0	-25.7
Tirzepatide 5 mg	-7.1	-48.2	-4.9	-2.0	-4.25 <sup>†</sup>	-6.01 <sup>†</sup>	-15.4 <sup>†</sup>	5.5	-22.3	-11.4	Tirzepatide 10 mg	-19.4		NA	-8.2	-5.5	-5.6	-6.6	-27.0	8.6	-28.1	-12.1	
Tirzepatide 10 mg	-9.4	-54.8 <sup>†</sup>	-6.6	-2.5	-5.81 <sup>†</sup>	-5.70 <sup>†</sup>	-26.7	10.2	-27.4	-12.8	Tirzepatide 15 mg	-19.9		NA	-7.6	-4.6	-7.4	-8.6	-31.4	8.2	-30.3	-14.2	
Tirzepatide 15 mg	-10.9	-59.2 <sup>†</sup>	-5.5	-1.9	-5.69 <sup>†</sup>	-6.55 <sup>†</sup>	-25.2	10.2	-30.7	-16.4	Placebo	-3.4		NA	-1.2	-1.0	-1.1	-0.9	-6.3	0.2	-12.8	-6.6	
SURPASS-3	Insulin degludec	0.7	-55.7	0.5	0.4	-2.92	-2.71	-12.2	1.0	-17	-5.8	SURPASS-4	Tirzepatide 5 mg	-8.0	-50.4 <sup>†</sup>	-2.8	-1.0	-5.1	-6.8	-16.3	6.7	NR	NR
	Tirzepatide 5 mg	-7.1	-48.2	-4.9	-2.0	-4.25 <sup>†</sup>	-6.01 <sup>†</sup>	-15.4 <sup>†</sup>	5.5	-22.3	-11.4		Tirzepatide 10 mg	-10.1	-54.9 <sup>†</sup>	-3.7	-0.8	-5.5	-8.3	-20.1	9.7	NR	NR
	Tirzepatide 10 mg	-9.4	-54.8 <sup>†</sup>	-6.6	-2.5	-5.81 <sup>†</sup>	-5.70 <sup>†</sup>	-26.7	10.2	-27.4	-12.8		Tirzepatide 15 mg	-8.9	-59.3	-4.8	-1.0	-5.6	-7.9	-22.5	10.8	NR	NR
	Tirzepatide 15 mg	-10.9	-59.2 <sup>†</sup>	-5.5	-1.9	-5.69 <sup>†</sup>	-6.55 <sup>†</sup>	-25.2	10.2	-30.7	-16.4		Insulin lantus	2.3	-51.4	1.3	0.7	0	1.4	-6.4	2.9	NR	NR
SURPASS-5	Insulin lantus	2.3	-51.4	1.3	0.7	0	1.4	-6.4	2.9	NR	NR	SURPASS-5	Tirzepatide 5 mg	-3.8	-61.4	-6.1	-2.0	-8.8	-8.9	-15.2	2.1 <sup>†</sup>	-19.4	-4.1 <sup>†</sup>
	Tirzepatide 5 mg	-7.1	-48.2	-4.9	-2.0	-4.25 <sup>†</sup>	-6.01 <sup>†</sup>	-15.4 <sup>†</sup>	5.5	-22.3	-11.4		Tirzepatide 10 mg	-7.4	-67.9	-8.3	-3.3	-10.3	-12.8	-19.3	1.8 <sup>†</sup>	-23.3	-8.6
	Tirzepatide 10 mg	-9.4	-54.8 <sup>†</sup>	-6.6	-2.5	-5.81 <sup>†</sup>	-5.70 <sup>†</sup>	-26.7	10.2	-27.4	-12.8		Tirzepatide 15 mg	-8.9	-67.7	-12.6	-4.5	-12.9	-15.5	-24.9	0.9 <sup>†</sup>	-28.3	-14.1
	Tirzepatide 15 mg	-10.9	-59.2 <sup>†</sup>	-5.5	-1.9	-5.69 <sup>†</sup>	-6.55 <sup>†</sup>	-25.2	10.2	-30.7	-16.4		Placebo	1.0	-38.9	-1.7	-2.1	-0.4	2.8	-6.8	1.7	-7.5	0.0



# Tirzepatide - Mounjaro®

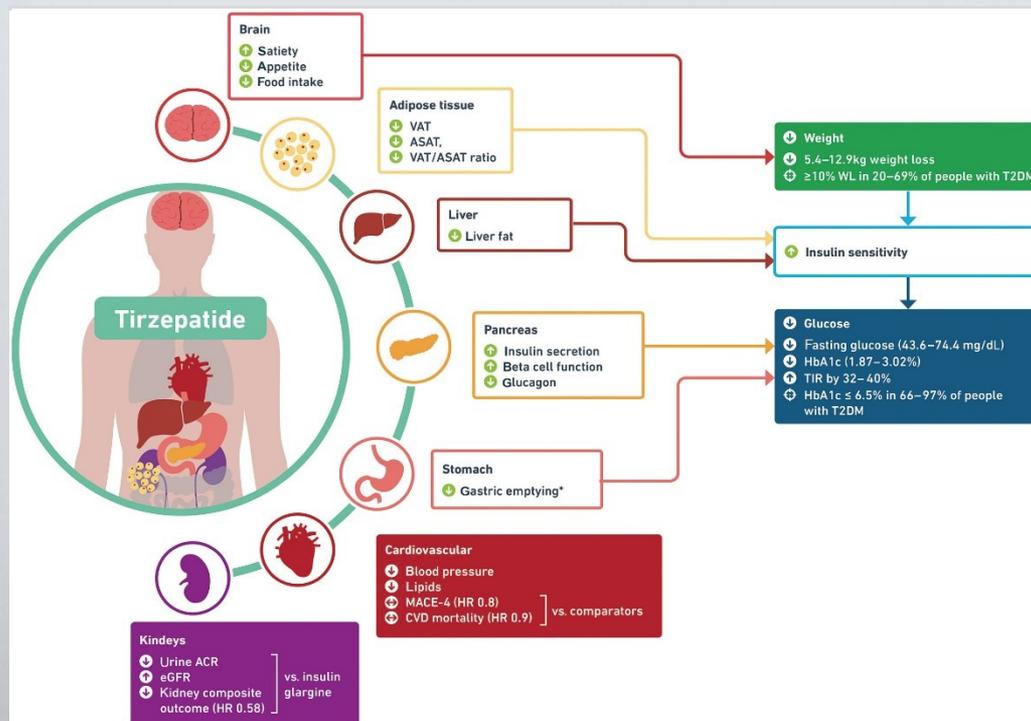
## Le programme d'études SURPASS

Table 4. Adverse events in the SURPASS and SURMOUNT-1 studies

Trial	Treatment arm	Any AEs (%)	SAEs (%)	AEs leading to trial product discontinuation (%)	Acute pancreatitis (%)	Cholelithiasis (%)	Hypoglycemia (<54 mg/dL) (%)	Diarrhea (%)	Nausea (%)	Vomiting (%)	Constipation (%)
SURPASS-1	Tirzepatide 5 mg (n=121)	69	4	3	0	1	0	12	12	3	6
	Tirzepatide 10 mg (n=121)	67	2	5	0	0	0	14	13	2	5
	Tirzepatide 15 mg (n=121)	64	1	7	0	0	0	12	18	6	7
	Placebo (n=115)	66	3	3	0	0	1	8	6	2	1
SURPASS-2	Tirzepatide 5 mg (n=470)	64	7	5	0	0.2	0.6	13	17	6	7
	Tirzepatide 10 mg (n=469)	69	5	8	0.4	0.4	0.2	16	19	9	5
	Tirzepatide 15 mg (n=470)	69	6	8	0.4	0.4	2	14	22	10	5
	Semaglutide 1 mg (n=469)	64	3	4	0.6	0	0.4	12	18	8	6
SURPASS-3	Tirzepatide 5 mg (n=358)	61	8	7	0	1	1	15	12	6	NR
	Tirzepatide 10 mg (n=360)	69	6	10	0	<1	1	17	23	9	NR
	Tirzepatide 15 mg (n=359)	73	7	11	0	<1	2	16	24	10	NR
	Insulin degludec (n=360)	54	6	1	0	0	7	4	2	1	NR
SURPASS-4	Tirzepatide 5 mg (n=329)	71	15	11	<1	<1	9	13	12	5	5
	Tirzepatide 10 mg (n=328)	74	17	9	<1	<1	6	20	16	8	4
	Tirzepatide 15 mg (n=338)	77	12	11	<1	<1	8	22	23	9	4
	Insulin lantus (n=1,000)	68	19	5	<1	<1	19	4	2	2	<1
SURPASS-5	Tirzepatide 5 mg (n=116)	73	8	6	0	0.9	16	12	13	7	6
	Tirzepatide 10 mg (n=119)	68	11	8	0	0	19	13	18	8	7
	Tirzepatide 15 mg (n=120)	78	8	11	0	0	14	21	18	13	7
	Placebo (n=120)	68	8	3	0	0	13	10	3	3	2
SURPASS J-mono	Tirzepatide 5 mg (n=159)	82	5	8	0	1	0	17	12	8	15
	Tirzepatide 10 mg (n=158)	77	6	10	0	0	0	9	20	5	18
	Tirzepatide 15 mg (n=160)	84	4	10	1	1	1	11	20	12	14
	Dulaglutide 0.75 mg (n=159)	77	9	6	0	0	0	7	8	1	11
SURPASS J-combo	Tirzepatide 5 mg (n=148)	74	1	5	0	1	1	7	9	3	8
	Tirzepatide 10 mg (n=147)	74	7	5	0	1	1	14	14	7	14
	Tirzepatide 15 mg (n=148)	84	7	11	0	1	2	14	27	10	15
SURMOUNT-1	Tirzepatide 5 mg (n=630)	81	6	1	0.2	1	1	19	25	8	17
	Tirzepatide 10 mg (n=636)	82	7	3	0.2	1	2	21	33	11	17
	Tirzepatide 15 mg (n=630)	79	5	3	0.2	0.6	2	23	31	12	12
	Placebo (n=643)	72	7	<1	0.2	0.9	0.2	7	10	2	6

# Tirzepatide - Mounjaro®

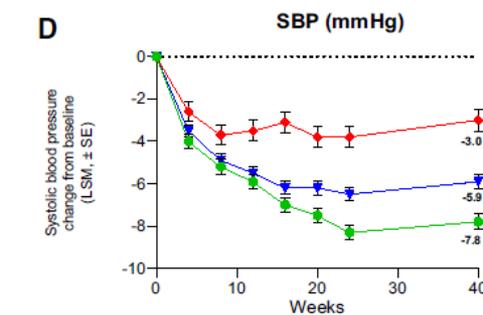
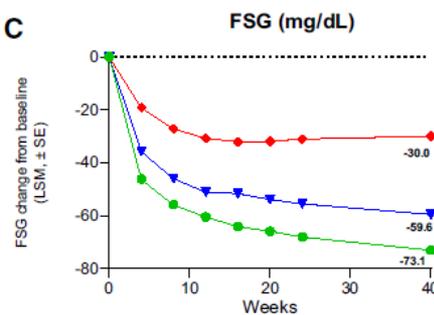
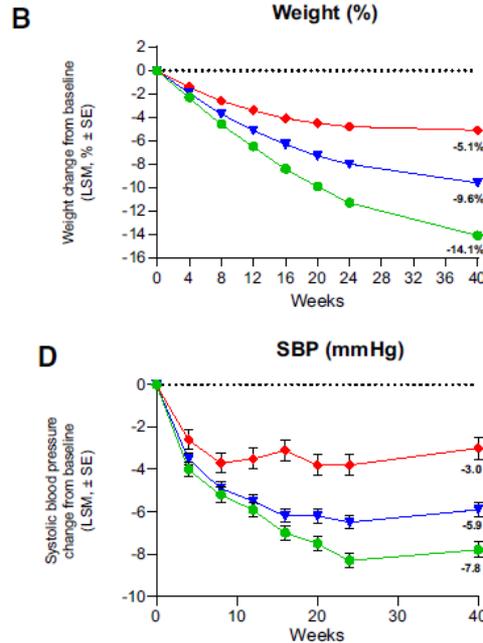
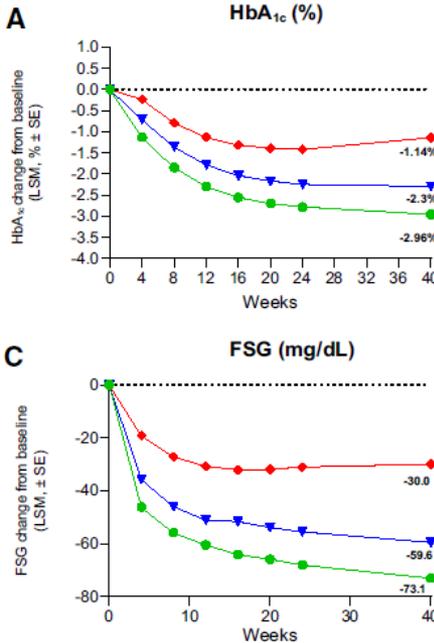
## Le programme d'études SURPASS



Sinha R et al. Journal of Obesity & Metabolic Syndrome 2023;32:25-45

# Tirzepatide - Mounjaro®

## SURPASS 1 à 4 vers la normoglycémie?



Baseline Parameter	Mean (SD)	OR with 95% CI	OR (95% CI)	P-value
Age (y)	58 (10.3)	◆	0.87 (0.84, 0.90)	<0.001
Duration of Diabetes (y)	9.0 (6.9)	◆	0.76 (0.71, 0.80)	<0.001
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	67.4 (10.7)	◆	0.58 (0.53, 0.63)	<0.001
HbA <sub>1c</sub> (%)	8.3 (1.0)			
Fasting Serum Glucose (mmol/L)	9.5 (2.8)	◆	0.76 (0.71, 0.82)	<0.001
Fasting Serum Glucose (mg/dL)	172 (49.8)			
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	92.1 (19.3)	◆	1.22 (1.13, 1.31)	<0.001
<b>Baseline OAM</b>				
Metformin only	-		-	-
More than One OAM	-	◆	0.57 (0.48, 0.68)	<0.001
No Oral Medication	-	◆	0.84 (0.65, 1.08)	0.175
Other	-	◆	0.33 (0.15, 0.71)	0.005

■ <5.7%     
 ■ 5.7-6.5%     
 ■ >6.5%

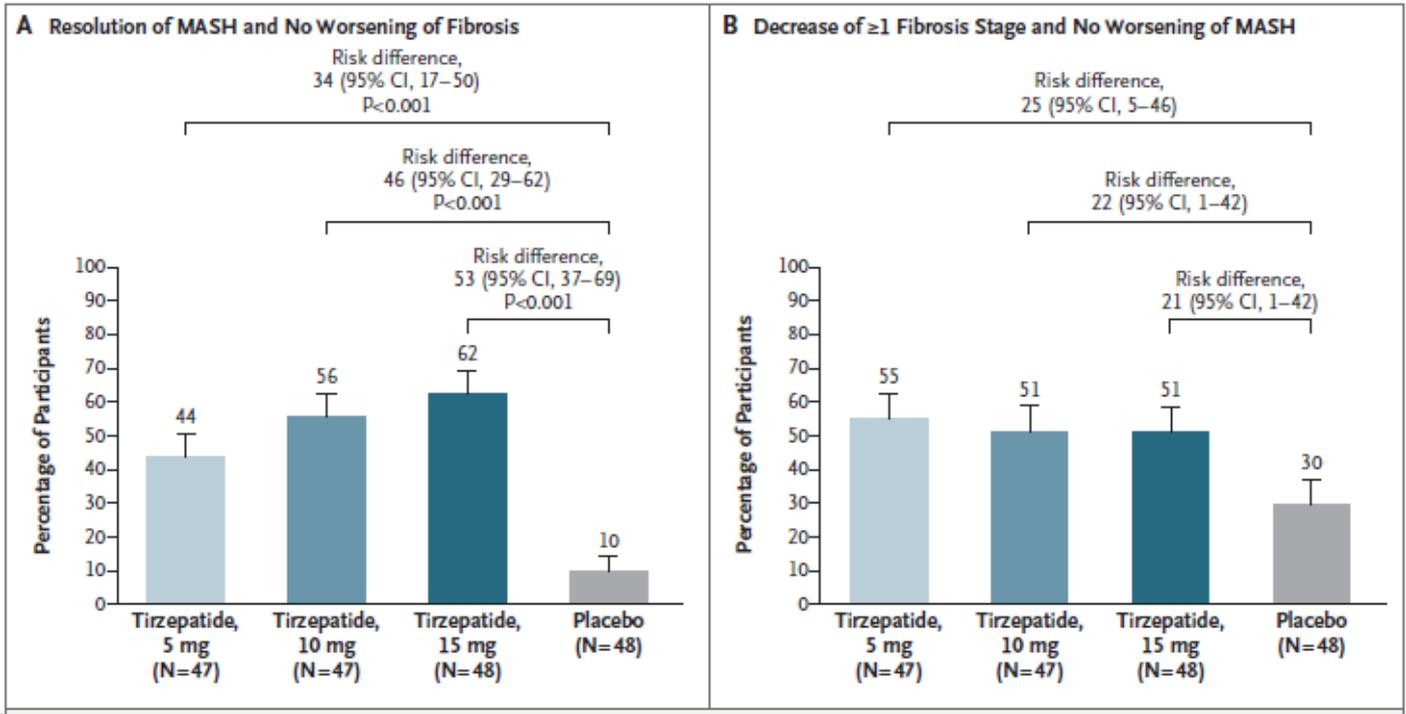
■ N= 1209     
 ■ 1407     
 ■ 613

Rosenstock J et al. Diabetes Care 2023;46(11):1986–1992



# Tirzepatide - Mounjaro®

## Un traitement de la MASLD/MASH?



Loomba R et al. N Engl J Med 2024;391:299-310



# Tirzepatide - Mounjaro®

## Le programme d'études SURPASS et l'AMM

### ○ Obtention d'une AMM

- FDA/USA: diabète en mai 2022 (Mounjaro®)
  - Diabète en mai 2022 (Mounjaro®)
  - Obésité et surpoids (BMI≥27) avec comorbidités en novembre 2022 (Zepbound®)
- EMA: dans les 2 indications en avril 2024 (Mounjaro®)

### ○ Commercialisation

- En Allemagne: remboursé dans l'indication diabète (test d'une année)  
430 à 460 € pour 4 semaines
- En Belgique: sans remboursement pour l'instant. 232,8 € prix officiel
- En France: sans remboursement  
270 à 350 € pour 4 semaines?
- Au Luxembourg?



# Tirzepatide - Mounjaro<sup>®</sup>: des concurrents?

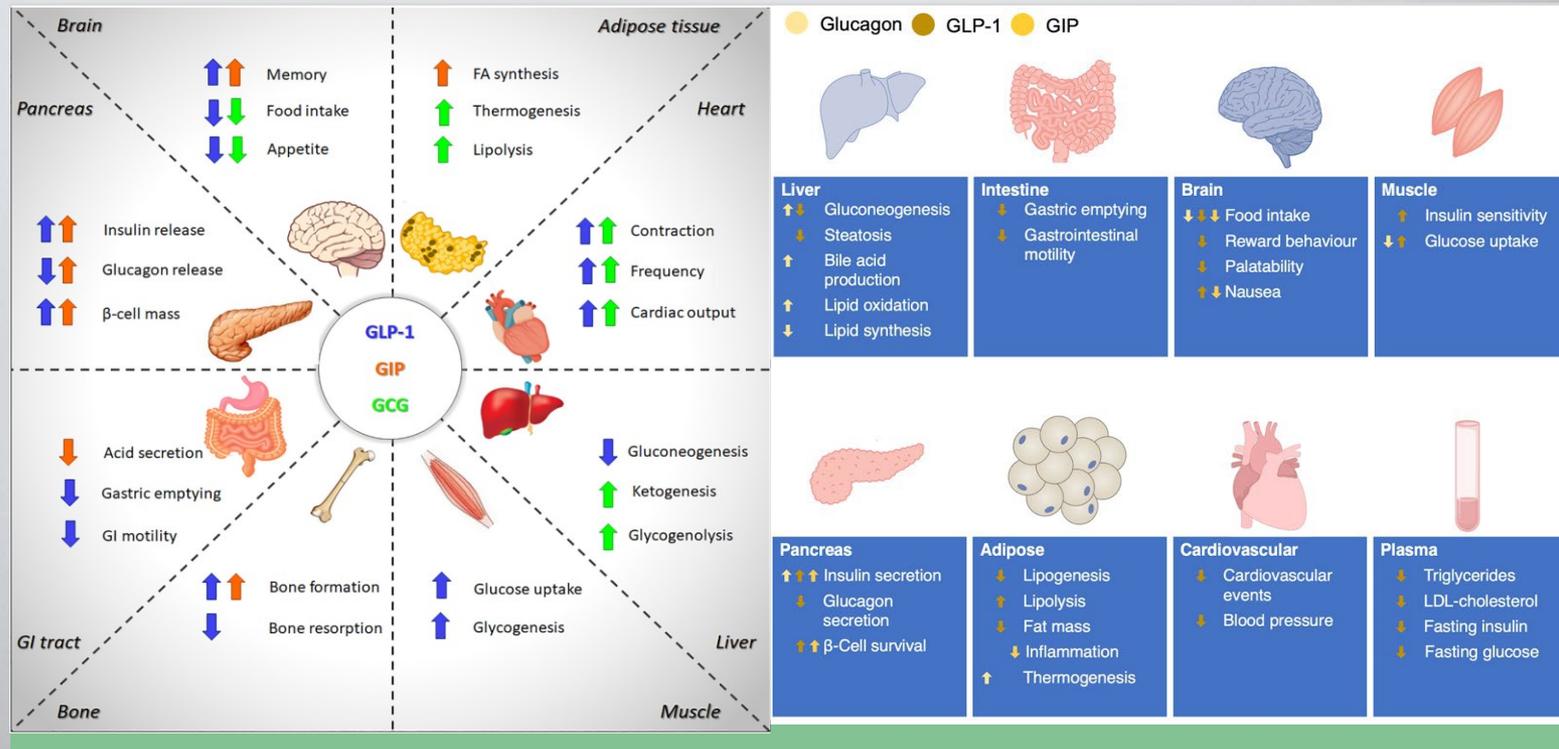
## Doubles/triples agonistes R-Glucagon

- Plusieurs molécules en développement, en phase II
  - Plusieurs doubles agonistes GLP-1-R/Glucagon-R dont Survodutide
  - Au moins un triple agoniste GLP-1-R/GIP-R/Glucagon-R dont Retradutide
- Rationnel



# Tirzepatide - Mounjaro<sup>®</sup>: des concurrents?

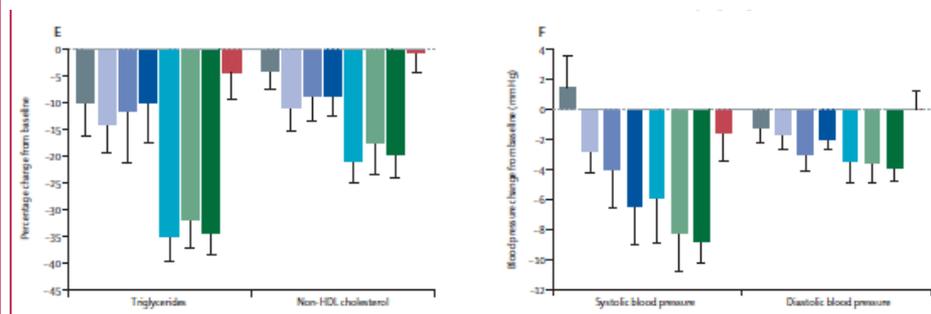
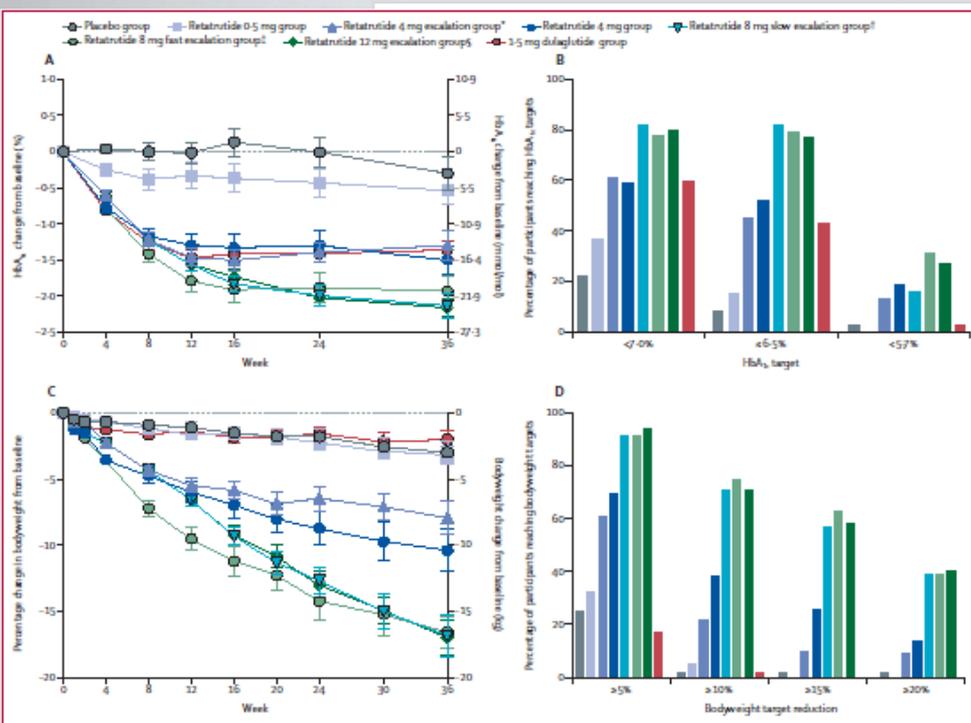
## Doubles/triples agonistes R-Glucagon



Folli F et al. Am J Physiol Endocrinol Metab 325: E595–E609, 2023  
 Gutgesell RM et al. Diabetes Ther (2024) 15:1069–1084

# Tirzepatide - Mounjaro®: des concurrents?

## Triple agoniste Retraglutide: diabète phase II

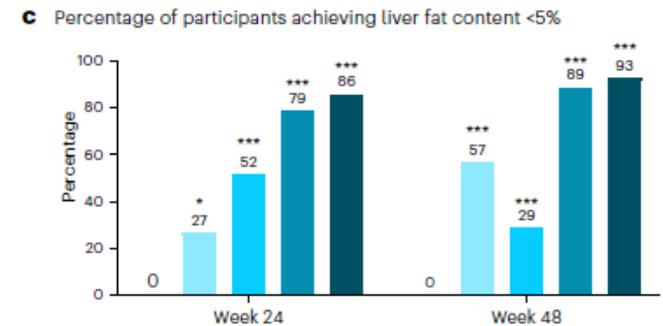
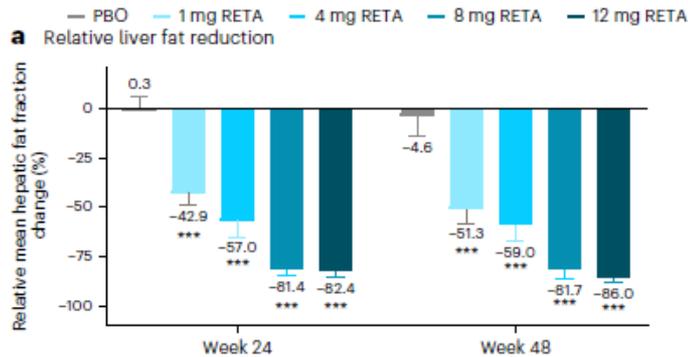


- 2024 Jul;30(7):2037-2048
- 2024 Jul;30(7):2037-2048
- 2024 Jul;30(7):2037-2048
- 2024 Jul;30(7):2037-2048



# Tirzepatide - Mounjaro<sup>®</sup>: des concurrents?

## Triple agoniste Retraglutide: MASH phase II



Sanyal AJ et al. Nat Med 2024;30(7):2037-2048



# Tirzepatide - Mounjaro<sup>®</sup>: des concurrents?

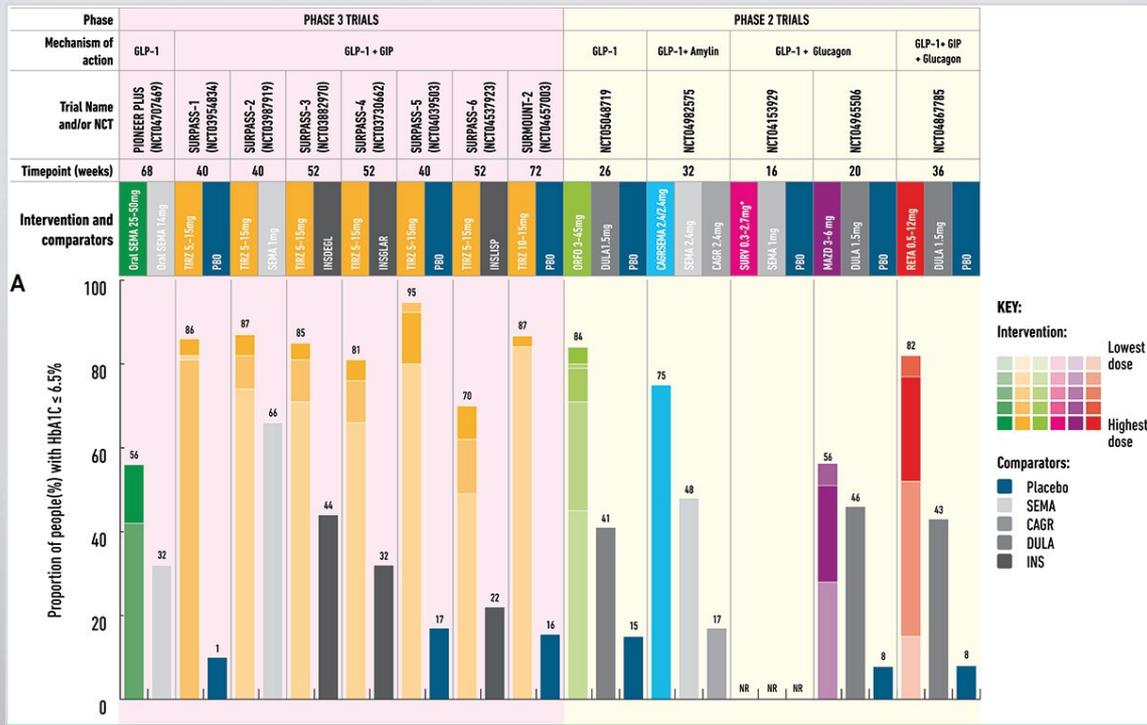
## Autres approches thérapeutiques

- **Combinaison GLP-1 / Cagrilintide**
  - CagriSema: Semaglutide + analogue de l'amyline
- **Analogues non peptidiques oraux du GLP-1**
  - Orfoglipron



# Tirzepatide - Mounjaro<sup>®</sup>: des concurrents?

## Autres approches thérapeutiques



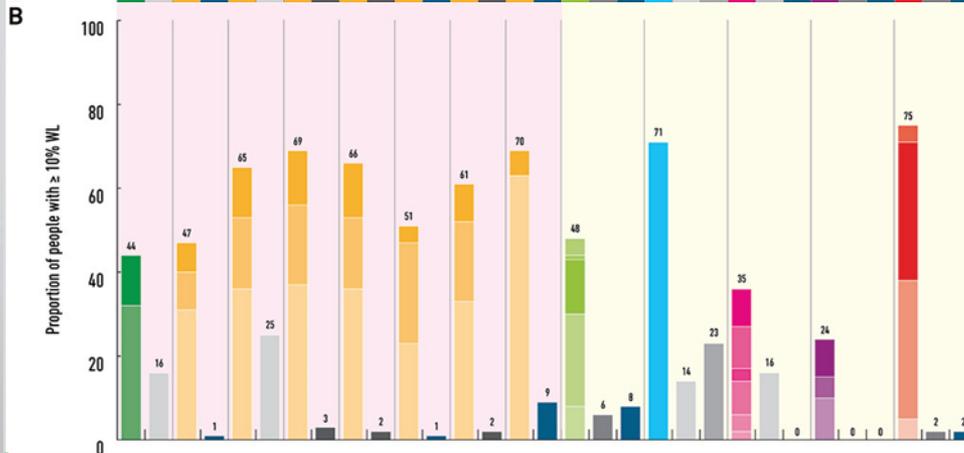
Gogineni P et al. Expert Opin Pharmacother 2024;25(7):801-818



# Tirzepatide - Mounjaro<sup>®</sup>: des concurrents?

## Autres approches thérapeutiques

Phase	PHASE 3 TRIALS										PHASE 2 TRIALS				
Mechanism of action	GLP-1		GLP-1 + GIP								GLP-1	GLP-1 + Amylin	GLP-1 + Glucagon		GLP-1 + GIP + Glucagon
Trial Name and/or NCT	PIONEER PLUS (NCT04707469)	SURPASS-1 (NCT03954834)	SURPASS-2 (NCT03987919)	SURPASS-3 (NCT03882770)	SURPASS-4 (NCT03730642)	SURPASS-5 (NCT04039503)	SURPASS-6 (NCT04537923)	SURMOUNT-2 (NCT04657003)	NCT05048719	NCT04982575	NCT04153979	NCT04965506	NCT04867785		
Timepoint (weeks)	68	40	40	52	52	40	52	72	26	32	16	20	36		
Intervention and comparators	Oral SEMA 25-50mg Oral SEMA 10mg	TIRZ 5+15mg PBO	TIRZ 5+15mg PBO	TIRZ 5+15mg SEMA 1mg	TIRZ 5+15mg INSEEL	TIRZ 5+15mg TIRZ 5+15mg	TIRZ 5+15mg INSELAR	TIRZ 5+15mg PBO	TIRZ 10+15mg INLUSIP	TIRZ 10+15mg PBO	ORZ 3+15mg DUAL 1.5mg PBO	CASSEMA 24C 4mg SEMA 2.0mg CAGE 2.0mg	SUR 0.2-2.0mg* SEMA 1mg PBO	AMZO 3-6 mg DUAL 1.5mg PBO	RETA 0.5-1.0mg DUAL 1.5mg PBO



Gogineni P et al. Expert Opin Pharmacother 2024;25(7):801-818



# En conclusion

- Un double agoniste puissant déjà commercialisé même si non remboursé
- Un futur proche offrant de nombreuses options thérapeutiques  
Vers une personnalisation selon le(s) besoin(s) individuel(s)?