



Prise en charge médicamenteuse de l'obésité

Docteur Marie STRIVAY

Service de Diabétologie-Endocrinologie

L'obésité est une maladie fréquente

For a healthy Belgium

2018

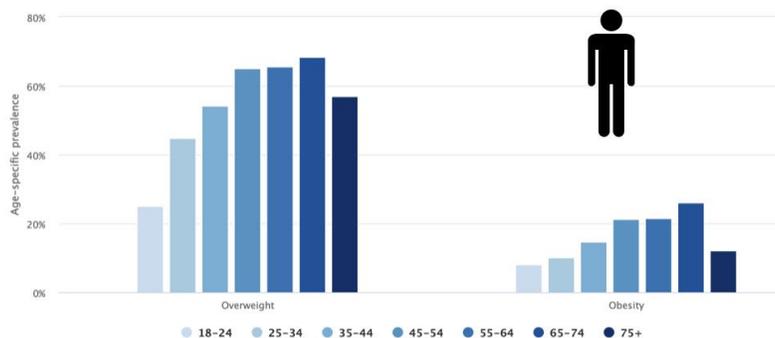


BMI>25: 49%
BMI>30: 16%

Excès de poids et obésité

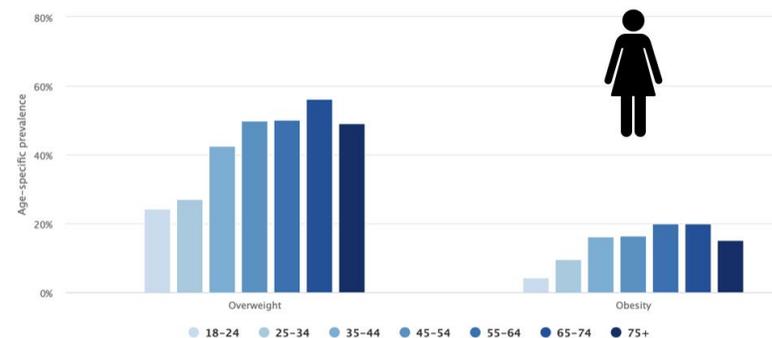
Self-reported prevalence of overweight and obesity among men by age group, Belgium, 2018

Source: [Health Interview Survey, Sciensano](#) [2]



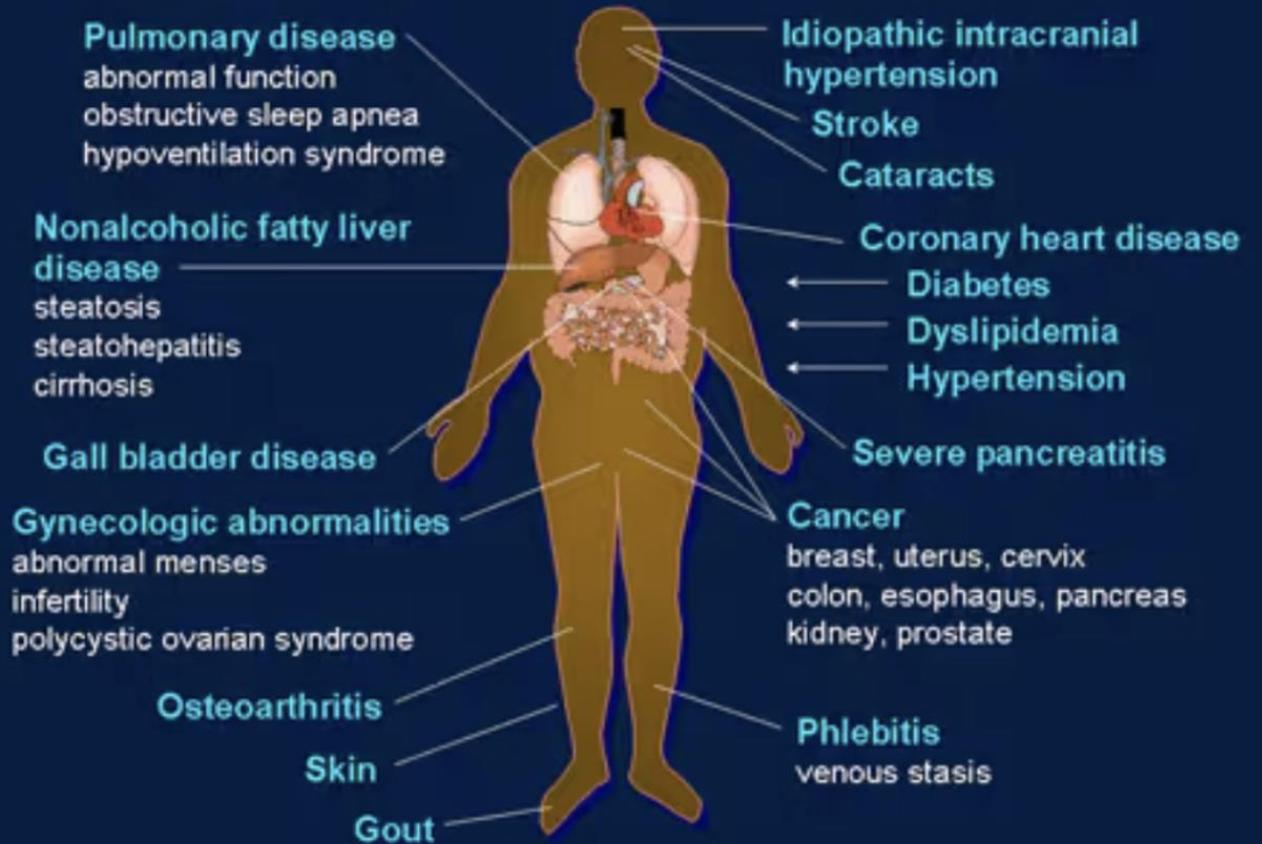
Self-reported prevalence of overweight and obesity among women by age group, Belgium, 2018

Source: [Health Interview Survey, Sciensano](#) [2]



L'obésité est une
maladie
chronique avec
des
complications
multiples

Medical Complications of Obesity



L'obèse métaboliquement sain: un mythe?

Pas (encore) de syndrome métabolique associé:

- _ pas de troubles de tolérance au glucose
- _ Pas d'HTA
- _ Pas d'hypertriglycémie
- Pas d'augmentation du risque cardio-vasculaire et de mortalité?

Concept controversé et mal défini

IMC = reflet très indirect de l'adiposité, aucune notion sur la répartition des graisses, sur l'ancienneté et l'évolution dans le temps, sur le genre et l'ethnie

MAIS d'autres complications peuvent être présentes: apnées, troubles fonctionnels, troubles psychologiques, risque de cancer...

L'espérance de vie diminue quand l'IMC augmente



Normal

BMI

80%



BMI

35-40

60%



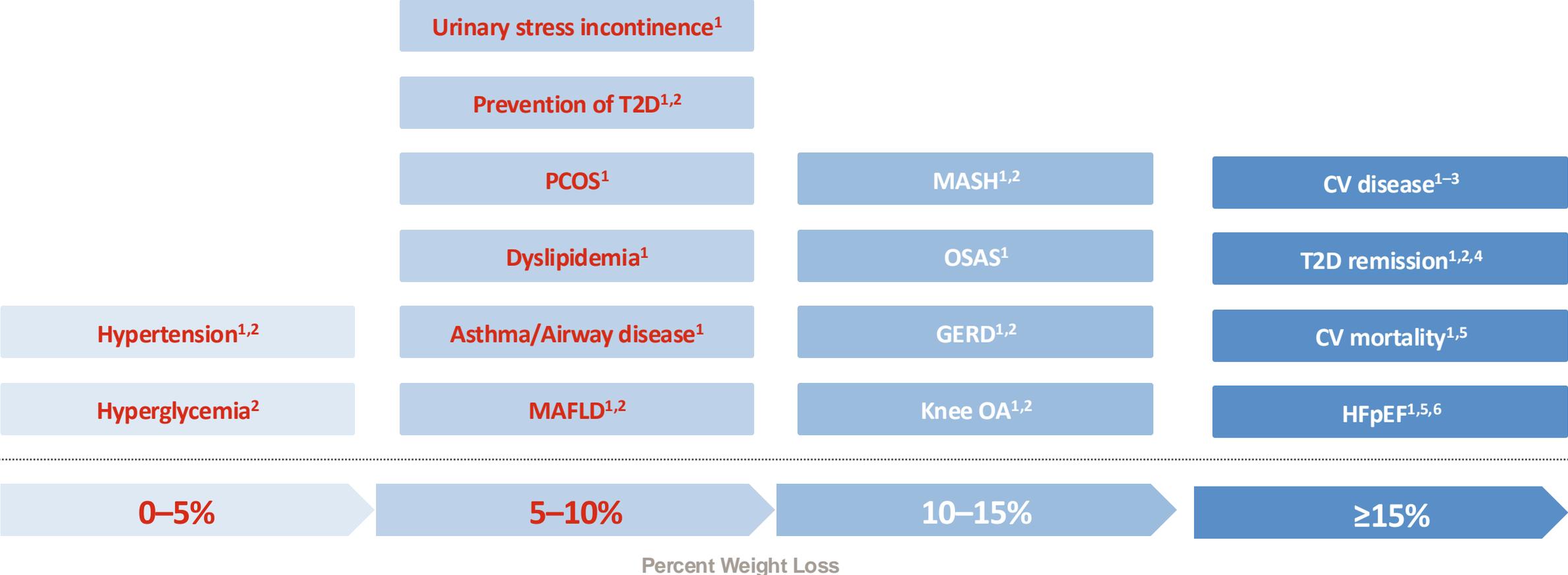
BMI

40-50

50%

chance d'atteindre 70 ans

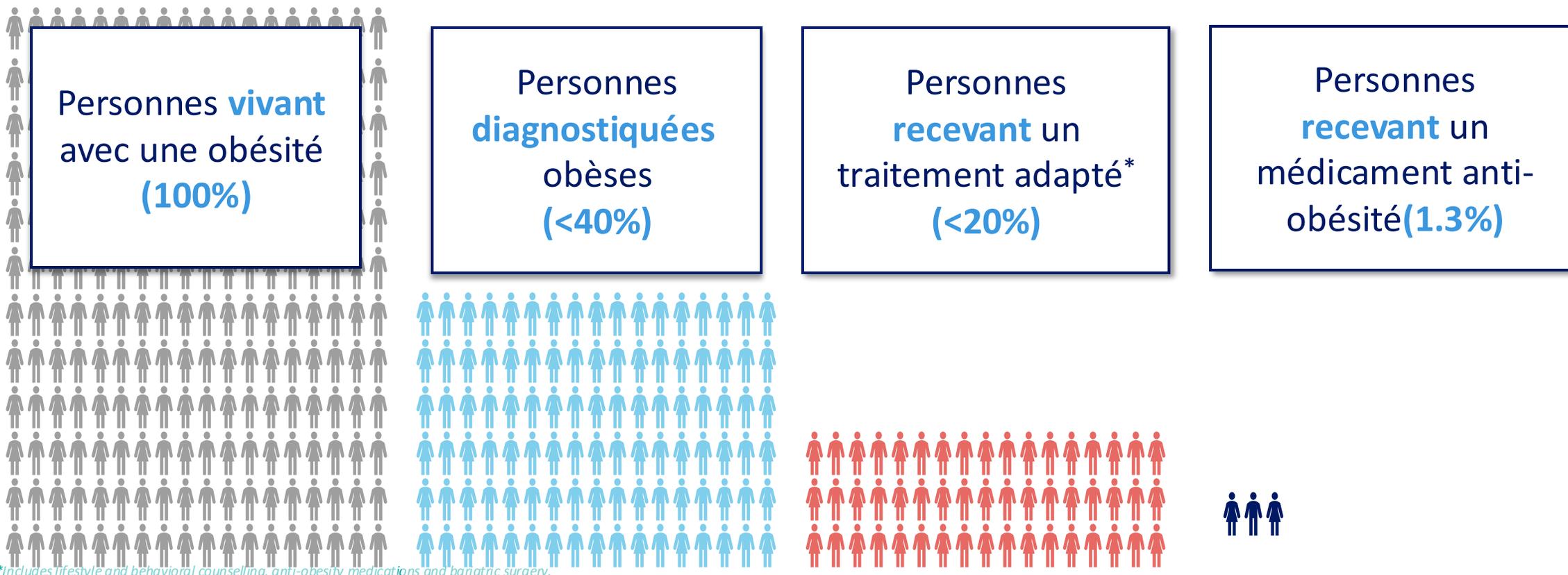
Une perte de poids plus importante est associée à des avantages croissants dans plusieurs pathologies 1–6,*



*"Obesity-related complications" are used as a synonymic to "weight-related complications and/or comorbidities".⁷

CV=cardiovascular; GERD=gastroesophageal reflux disease; HFpEF=heart failure with preserved ejection fraction; MAFLD=metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; MASH=metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; OA=osteoarthritis; OSAS=obstructive sleep apnea syndrome; PCOS=polycystic ovary syndrome; T2D=type 2 diabetes.
 1. Garvey WT, et al. Endocr Pract. 2016;22(suppl 3): 1–203. 2. Horn DB, et al. Postgrad Med. 2022;134(4): 359–375. 3. Look AHEAD Research Group. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(11): 913–921. 4. Lean ME, et al. Lancet. 2018;391(10120): 541–551.
 5. Benraouane F and Litwin SE. Curr Opin Cardiol. 2011;26(6): 555–561. 6. Sundström J, et al. Circulation. 2017;135(17): 1577–1585. 7. Mounjaro® (tirzepatide), Summary of Product Characteristics. Accessible via <https://www.fagg-afmps.be/nl> or <https://www.afmps.be/fr>

L'obésité est sous-diagnostiquée et sous-traitée



1. Adapted from: Colby and Ortman. 2014. Available from www.census.gov/content/dam/Census/library/publications/2015/demo/p25-1143.pdf. Accessed October 2022; 2. Centers for Disease Control and Prevention. Available from www.cdc.gov/nchs/fastats/obesity-overweight.htm. Accessed on October 2022; 3. Ma et al. Obesity (Silver Spring) 2009;17:1077–85; 4. IMS Xponent Dec-15; 5. Caterson et al. Diabetes Obes Metab 2019; 21:1914–24; 6. Saxon et al. Obesity (Silver Spring, Md.) 2019;27:1975–81.

Classification de WHO

IMC = poids (kg)/taille (m²)



IMC \leq 18,5

Dénutrition

18,5 \leq IMC < 25

Corpulence normale

25 \leq IMC < 30

Surpoids

30 \leq IMC < 35

Obésité modérée

35 \leq IMC < 40

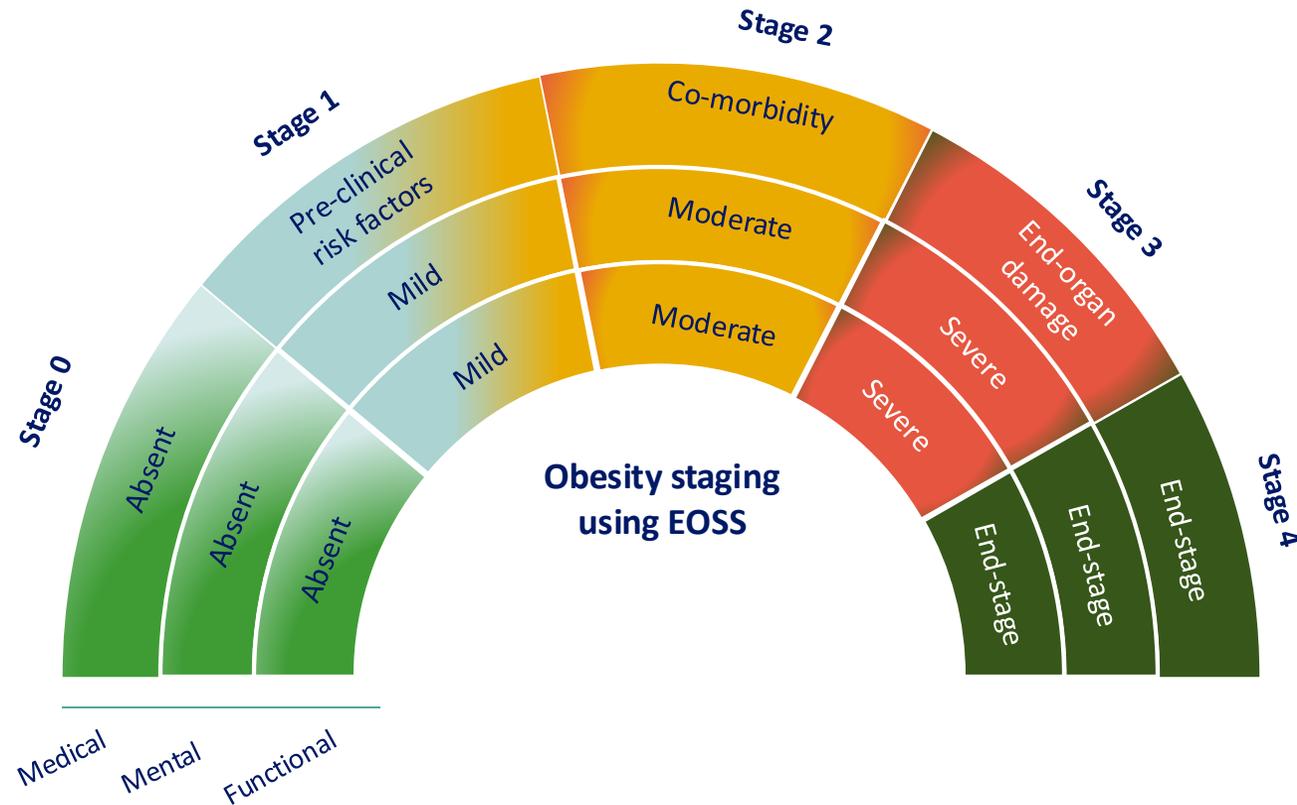
Obésité sévère

IMC \geq 40

Obésité morbide ou massive

L'IMC mais pas que...

Edmonton obesity staging system



Other Staging systems²

Obesity Surgery Score

King's Obesity Staging Criteria

Obesity Surgery Mortality Risk Score

Stades de l'obésité selon EOSS (IMC > 30)

EOSS: EDMONTON OBESITY STAGING SYSTEM - Staging Tool

STAGE 0

- **NO** sign of obesity-related risk factors
- **NO** physical symptoms
- **NO** psychological symptoms
- **NO** functional limitations

Case Example:

Physically active female with a BMI of 32 kg/m², no risk factors, no physical symptoms, no self-esteem issues, and no functional limitations.

Class I, Stage 0 Obesity

EOSS Score

WHO Obesity Classification

STAGE 1

- Patient has obesity-related **SUBCLINICAL** risk factors (borderline hypertension, impaired fasting glucose, elevated liver enzymes, etc.) - **OR** -
- **MILD** physical symptoms - patient currently not requiring medical treatment for comorbidities (dyspnea on moderate exertion, occasional aches/pains, fatigue, etc.) - **OR** -
- **MILD** obesity-related psychological symptoms and/or mild impairment of well-being (quality of life not impacted)

Case Example:

38 year old female with a BMI of 59.2 kg/m², borderline hypertension, mild lower back pain, and knee pain. Patient does not require any medical intervention.

Class III, Stage 1 Obesity

WHO CLASSIFICATION OF WEIGHT STATUS (BMI kg/m²)

Obese Class I 30 - 34.9
 Obese Class II 35 - 39.9
 Obese Class III ≥40

STAGE 2

- Patient has **ESTABLISHED** obesity-related comorbidities requiring medical intervention (HTN, Type 2 Diabetes, sleep apnea, PCOS, osteoarthritis, reflux disease) - **OR** -
- **MODERATE** obesity-related psychological symptoms (depression, eating disorders, anxiety disorder) - **OR** -
- **MODERATE** functional limitations in daily activities (quality of life is beginning to be impacted)

Case Example:

32 year old male with a BMI of 36 kg/m² who has primary hypertension and obstructive sleep apnea.

Class II, Stage 2 Obesity

STAGE 3

- Patient has **significant** obesity-related end-organ damage (myocardial infarction, heart failure, diabetic complications, incapacitating osteoarthritis) - **OR** -
- **SIGNIFICANT** obesity-related psychological symptoms (major depression, suicide ideation) - **OR** -
- **SIGNIFICANT** functional limitations (eg: unable to work or complete routine activities, reduced mobility)
- **SIGNIFICANT** impairment of well-being (quality of life is significantly impacted)

Case Example:

49 year old female with a BMI of 67 kg/m² diagnosed with sleep apnea, CV disease, GERD, and suffered from stroke. Patient's mobility is significantly limited due to osteoarthritis and gout.

Class III, Stage 3 Obesity

STAGE 4

- **SEVERE** (potential end stage) from obesity-related comorbidities - **OR** -
- **SEVERELY** disabling psychological symptoms - **OR** -
- **SEVERE** functional limitations

Case Example:

45 year old female with a BMI of 54 kg/m² who is in a wheel chair because of disabling arthritis, severe hyperpnea, and anxiety disorder.

Class III, Stage 4 Obesity

Traitement de l'obésité

Les 3 piliers:

1. Modifications du mode de vie:

- équilibre alimentaire,
- comportements alimentaires,
- activité physique

2. Traitements médicamenteux

3. Chirurgie: réservé aux cas d'obésité sévère (BMI > 40) et/ou co-morbidités (BMI >35)

Traitements médicamenteux retirés

_ Sibutramine (*Reductil*): satiétogène

- Inhibiteur de la recapture de la serotonine et de la noradrénaline
- arrêt de commercialisation en **2010** (risque cardio-vasculaire majoré étude SCOUT)

_ Rimonabant (*Acomplia*)

- Antagoniste sélectif des récepteurs cannabinoïdes
- arrêt commercialisation **2009** (troubles psychiatriques graves)

Traitements médicamenteux approuvés dans l'obésité

ORLISTAT: disponible depuis 1999

- inhibiteur sélectif de la lipase pancréatique, réduit de 30% l'absorption des graisses
- Indiqué dans obésité $> 30 \text{ kg/m}^2$ ou > 28 avec co-morbidités
- -3 kg/an
- réduit le risque de diabète et LDL cholestérol
- ES: stéatorrhées (flatulences, urgences fécales), malabsorption vit ADEK liposolubles
- 120 mg 3x (parfois 60 mg 3x sans ordonnance) - 63 €/mois

Traitements médicamenteux approuvés dans l'obésité

Naltrexone/bupropion:

- antagoniste opoïde + inhibiteur recapture DA et NA - approuvé depuis **2012**
- stimule la satiété - -4,8% du poids (moyenne 4,4 kg)
- ES: nausées, constipation, céphalées, vomissements, sécheresse de bouche
- intéressant en cas de binge eating et alcoolisme
- **Mysimba**
 - dose max 2x2 cp (98,18€/mois)

Traitements médicamenteux approuvés dans l'obésité

_ Phentermine/topiramate: satiétogène

- Approuvé depuis **2012**
- Etude CONQUER: perte de 8 kg supplémentaire par rapport au placebo
- ES: sécheresse de bouche, céphalées, troubles neuro-psychologiques
- Pas commercialisé en Belgique

_ Setmelanotide: agoniste du récepteur de la mélanocortine

- *IMCIVREE*
- Remboursé en France pour le Syndrome de Bardet-Biedl (maladie génétique rare polyorganique avec polyphagie)

Les médicaments dérivés des incrétines



Les incrétines GLP-1

- GLP-1 est un peptide composé de 31 AA de la famille des incrétines
- Il est sécrété principalement par les cellules neuroendocrines du TD, mais aussi par le SNC (noyau solitaire au niveau du bulbe rachidien)

Human endogenous GLP-1



Enzymatic degradation by DPP-4



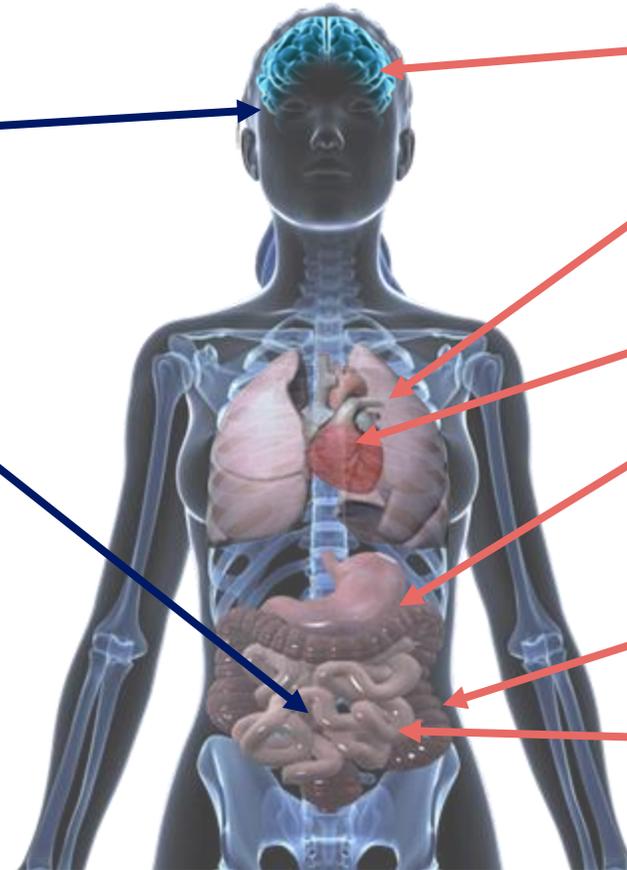
GLP-1: sécrétion and expression des recepteurs

Le GLP-1 est sécrété par:

Neurones de la fosse post



Cellules L du TD



Les GLP-1R sont présents:



Cerveau (hypothalamus)



Poumons



Coeur (noeud sinusal)



Pancreas



Reins



Tube digestif

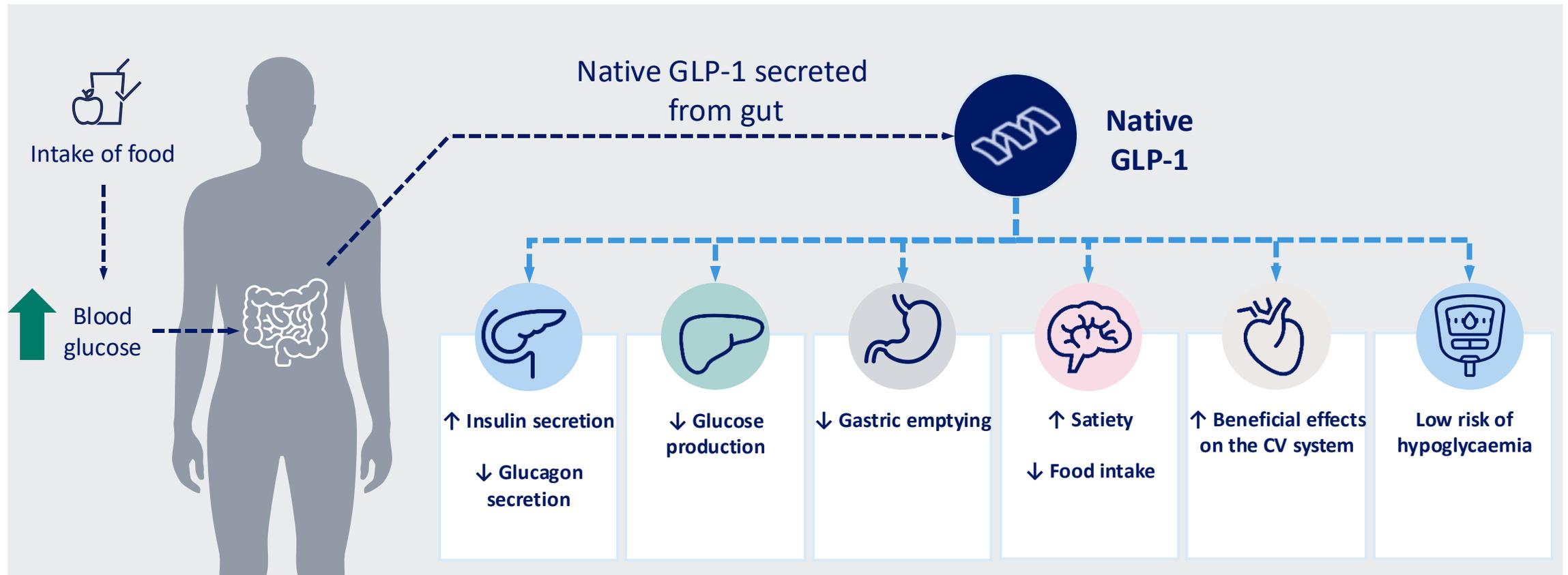
Le GLP-1R n'est pas présent dans le foie

GI, gastrointestinal; GLP-1R, glucagon-like peptide-1 receptor.

Merckenthaler et al. *J Comp Neurol* 1999;403:261–80; Baggio, Drucker. *Gastroenterology* 2007;132:2131–57; Ban et al. *Circulation* 2008;117:2340–50; Vrang et al. *Prog Neurobiol* 2010;92:442–62; Pyke et al. *Endocrinology* 2014;155:1280–90; Wang et al. *World J Gastroenterol* 2014;20:14821–30; Lee et al. *Diabetes Metab J* 2012;36:262–7; Sharma et al. *PLoS One* 2011;6:e25269.



Effets physiologiques du GLP-1



GLP-1 is an endogenous incretin hormone secreted in the gut in response to food intake

Les analogues du récepteur du GLP-1

— GLP-1 modifié dans sa structure

- Pour être résistant à sa dégradation par le DPP-4

— Durées de vie variables

— Développement :

- Diabète de type 2
- Obésité
- Néphropathie diabétique
- Insuffisance cardiaque

— Exenatide (Byetta, Bydureon)

— **Liraglutide** (Victoza, Saxenda)

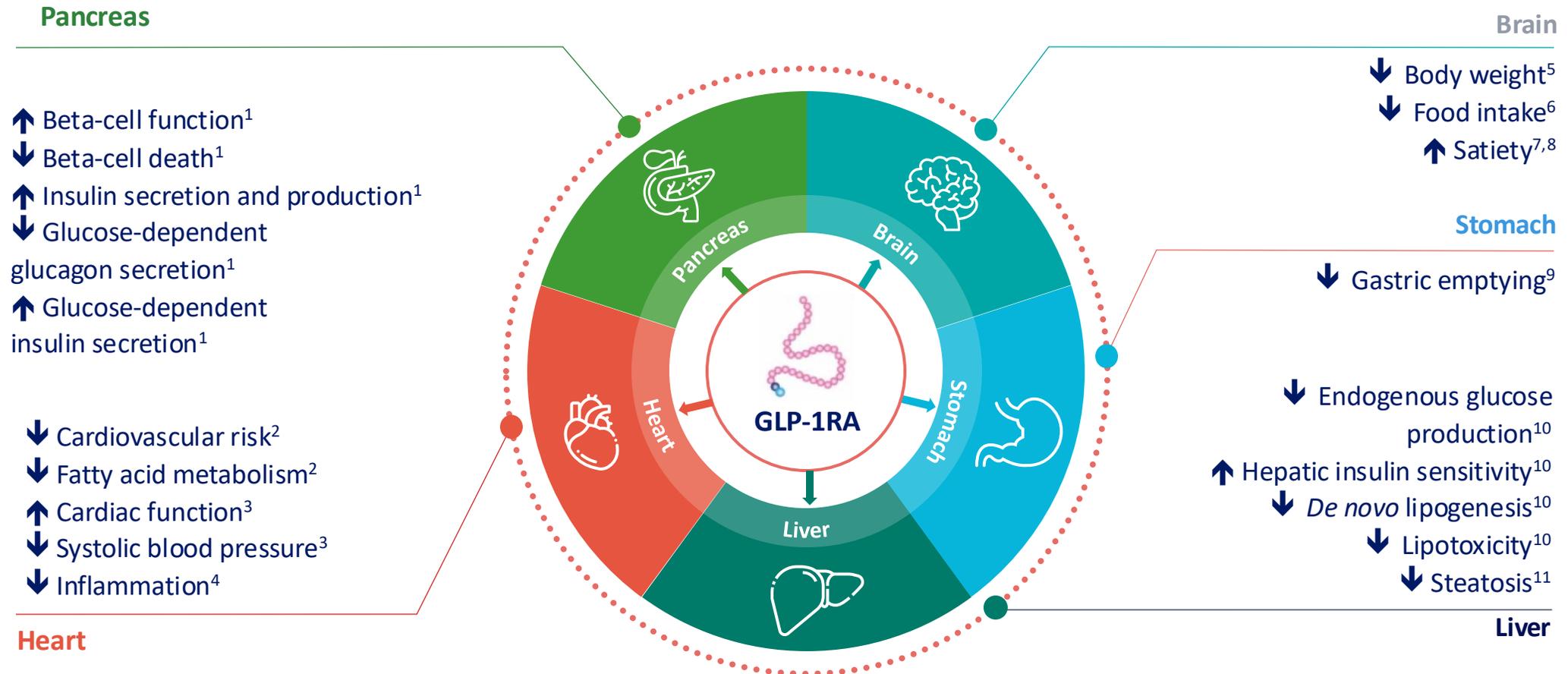
— Lixisénatide (Lyxumia)

— Dulaglutide (Trulicity)

— **Semaglutide** (Ozempic, Rybelsus)

Les analogues du GLP-1 ont des effets pléiomorphes

Effets pharmacologiques



GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist.

1. Campbell JE, DJ Drucker. *Cell Metab* 2013;17:819–37; 2. Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:311–22; 3. Ryan D, Acosta A. *Obesity* 2015;23:1119–29; 4. Hogan AE et al. *Diabetologia* 2014;57:781–4; 5. Baggio LL, Drucker DJ. *J Clin Invest* 2014;124:4223–6; 6. Bagger JJ et al. *Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4541–52; 7. Flint A et al. *J Clin Invest* 1998;101:515–20; 8. Blundell J et al. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(9):1242–51; 9. Tong J, D'Alessio D. *Diabetes* 2014;63:407–9; 10. Armstrong MJ et al. *J Hepatol* 2016;64:399–408; 11. Armstrong MJ et al. *Lancet* 2016;387:679–90.

Indications thérapeutiques des GLP-1 RA approuvés dans l'obésité (liraglutide, semaglutide)

Adultes

En complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des patients adultes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) initial :

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obésité), ou
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ et $< 30 \text{ kg/m}^2$ (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.

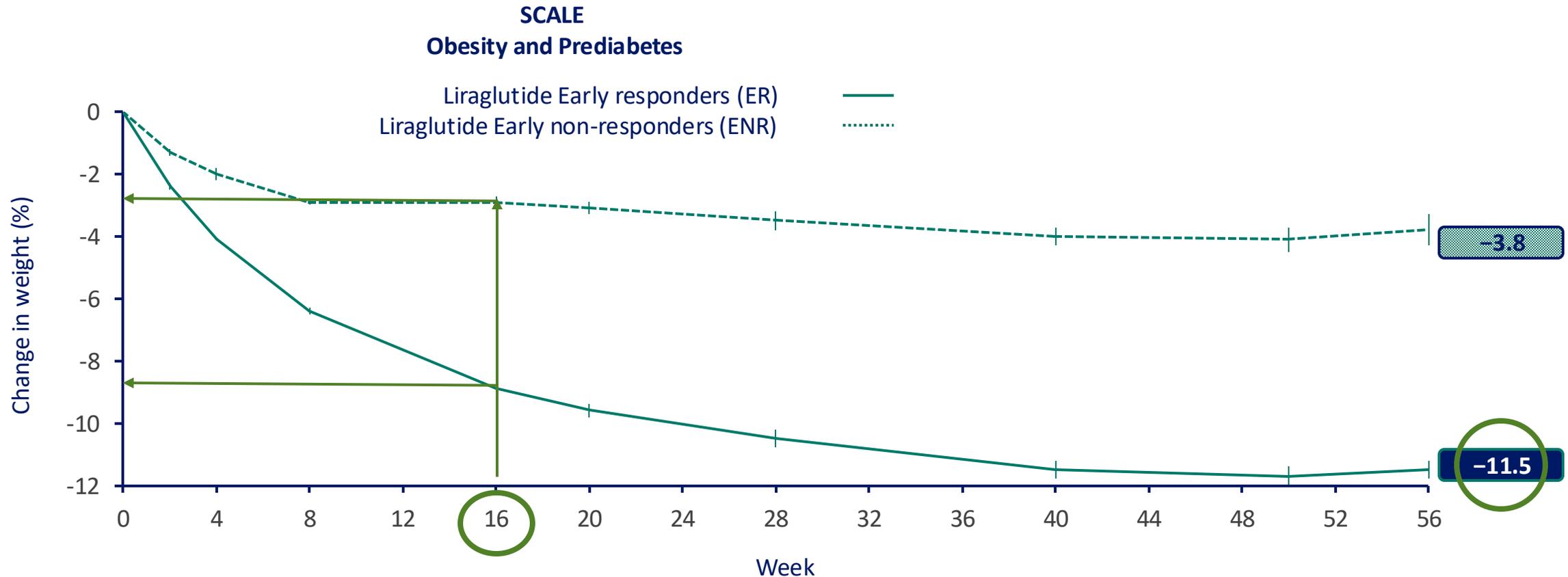
Adolescents (≥ 12 ans)

En complément d'une alimentation saine et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des patients adolescents à partir de 12 ans ayant :

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

Patients "Non-répondeurs"

Liraglutide répondeurs précoces vs Liraglutide non-répondeurs sous liraglutide 3 mg
30% non-répondeurs au Liraglutide



Early responders, individuals who achieved $\geq 5\%$ weight loss from baseline at 16 weeks; early non-responders, individuals who achieved $< 5\%$ weight loss from baseline at 16 weeks. Week 56 completers, FAS, fasting visit data only. Line graphs are observed means ($\pm 95\%$ CI). CI, confidence interval; FAS, full analysis set

Blüher et al. IDF 2015. 30 November–4 December 2015, Vancouver, Canada. Poster 0208-P



Règle de cessation de traitement des GLP-1

Adultes

Le traitement doit être interrompu après **12 semaines** à la dose maximale tolérée si les patients n'ont pas perdu au moins **5 %** de leur poids initial

Adolescents

Le traitement 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 **maximale tolérée**

Traitements médicamenteux approuvés dans l'obésité

Agonistes du récepteur du GLP-1

- Liraglutide: **SAXENDA**
 - 97% homologie avec le GLP-1 humain, résistant au DPP4
 - Temps de demi-vie 13h
 - Approuvé en **2012**: à 1,8 mg diabète type 2, à **3 mg pour obésité**
 - Prix: 250 €/mois de traitement

C-16 fatty acid (palmitoyl)



Resume de l'efficacité dans les études de phase 3a LIRAGLUTIDE



SCALE Obesity and
Prediabetes^{1,2}

-8.0%

change in body weight
after 1 year

80%

reduction in the risk of
T2D over 3 years



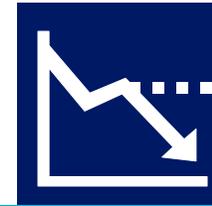
SCALE
Diabetes³

-6.0%

change in body weight
after 56 weeks

-1.3%

change in HbA_{1c}
from baseline



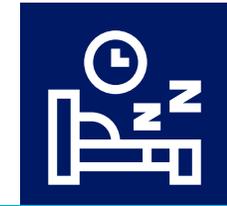
SCALE Maintenance⁴

81%

maintained $\geq 5\%$ weight loss
after 1 year

6.2%

additional weight loss
with liraglutide 3.0 mg*



SCALE Sleep Apnoea⁵

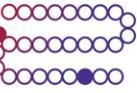
-12.2

events p/h
vs. 6.1 with placebo

-5.7%

change in body weight
after 32 weeks

*Following lifestyle intervention induced weight loss of $\geq 5\%$ over a 12 week run in period
1. Pi-Sunyer et al. *N Engl J Med* 2015;373:11–22; 2. le Roux et al. *Lancet* 2017;389:1399–409; 3. Davies et al. *JAMA* 2015;314:687–99;
4. Wadden et al. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:1443–51; 5. Blackman et al. *Int J Obes (Lond)* 2016;40:1310–19



Forme pharmaceutique



- Saxenda® 6 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli
Un stylo prérempli contient 18 mg de liraglutide dans 3 ml
- Pour un dosage de 3 mg,
1 boîte = 5 stylos = 1 mois de traitement
- A utiliser avec des aiguilles NovoFine® (non incluses dans la boîte)

Traitements médicamenteux approuvés dans l'obésité

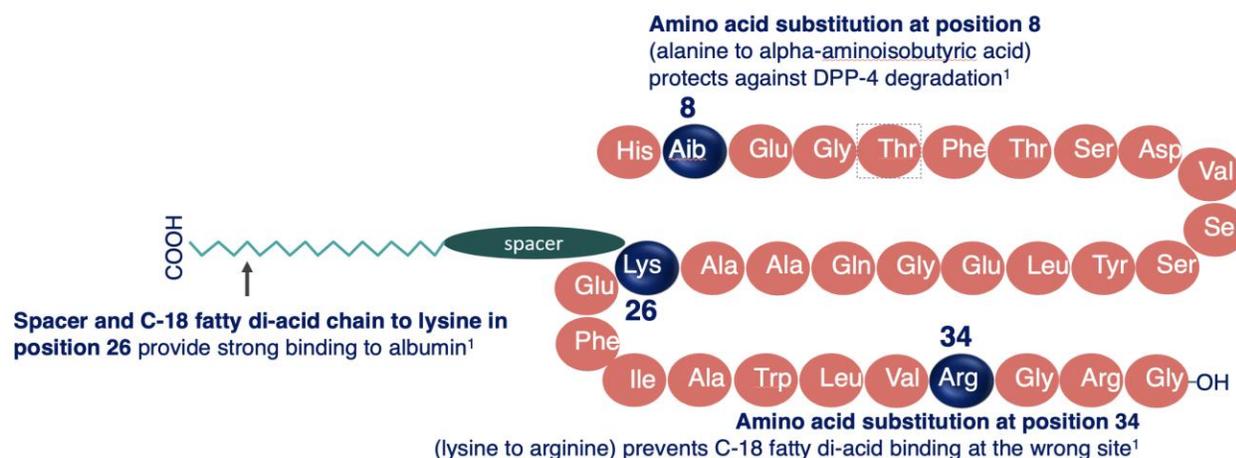
SEMAGLUTIDE

Analogue du GLP-1 humain résistant au DPP4 (94% homologie)

Temps ½ vie 1 semaine

Approuvé dans l'obésité en **2022** à 2,4 mg **WEGOVY** (pas commercialisé en Belgique)

(Approuvé en 2017 dans le diabète de type 2 à 1 mg **OZEMPIC**)





Semaglutide mécanisme d'action

Régulation de l'appétit chez l'adulte obèse



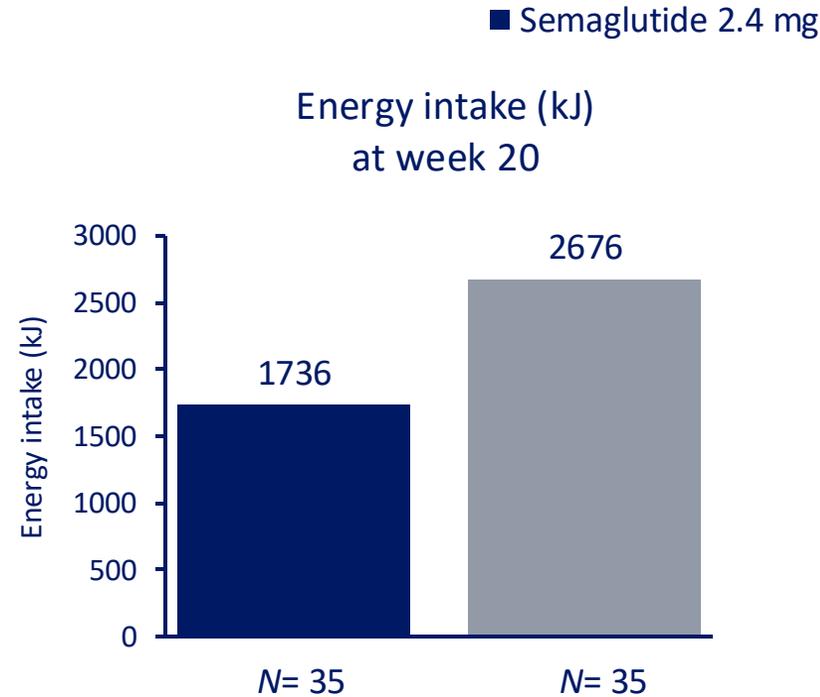
With semaglutide 2.4 mg vs placebo



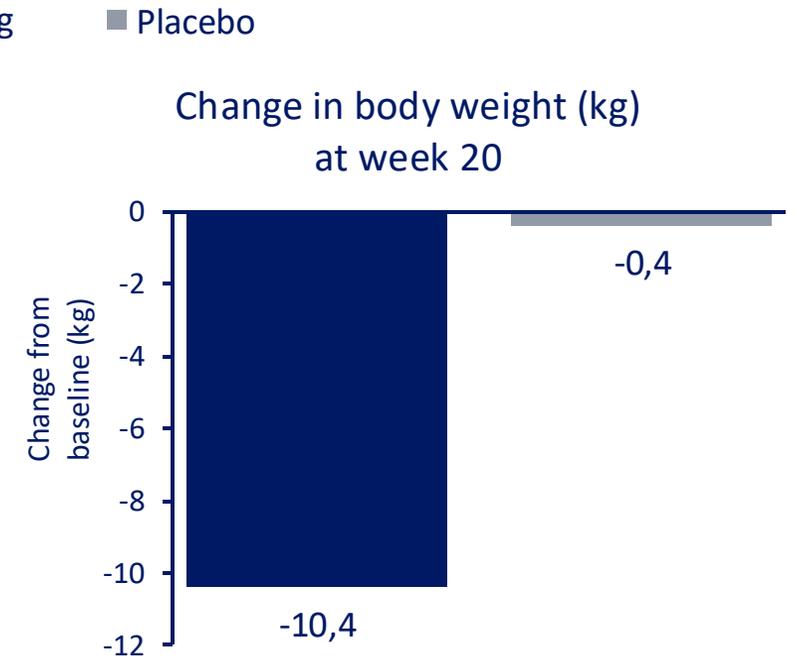
- Hunger
- Prospective food consumption
- Desire and craving for savory foods
- Desire for sweet foods



- Satiety
- Fullness



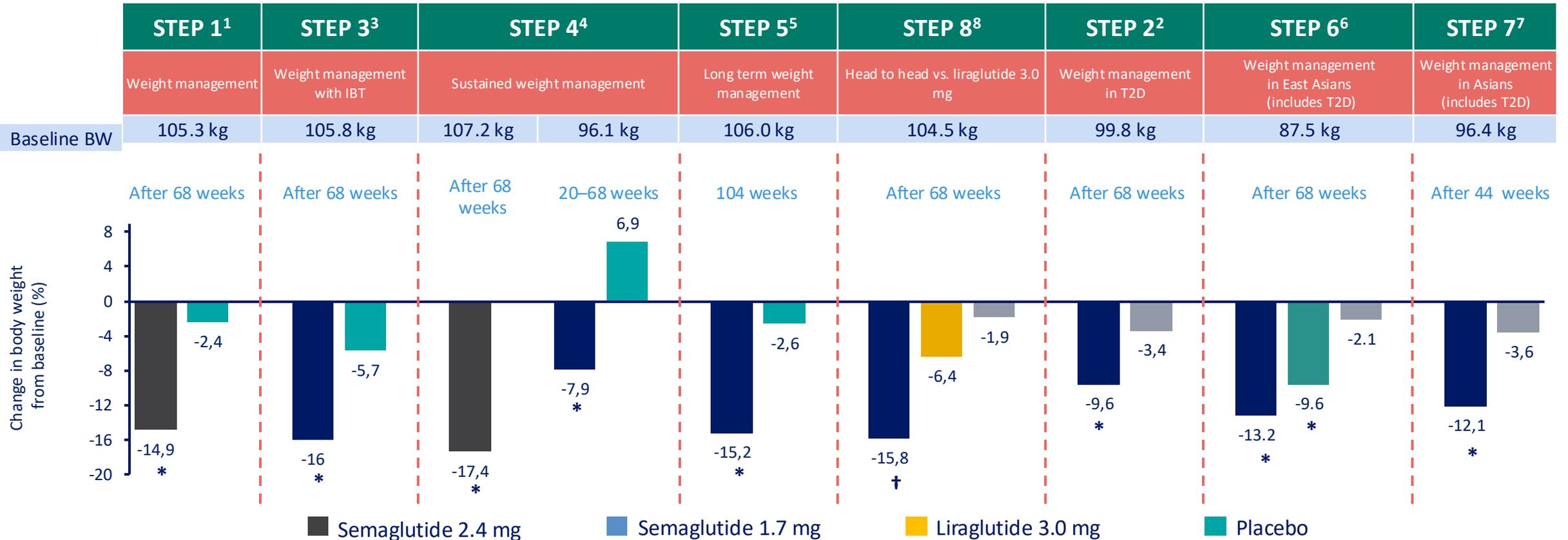
35% lower overall mean energy intake for OW s.c. semaglutide 2.4 mg vs placebo ($p < 0.01$)



BW decreased by **10.4 kg** with semaglutide 2.4 mg compared to 0.4 kg with placebo

Perte de poids dans le programme STEP (obésité). SEMAGLUTIDE SC

Semaglutide 2.4 mg once-weekly in participants with overweight or obesity



Treatment policy estimand: Evaluates the treatment effect regardless of trial product discontinuation and use of rescue intervention**

*Statistically significant vs placebo. † Statistically significant vs. liraglutide 3.0 mg; ** other AOM or bariatric surgery

BW, body weight; IBT, intensive behavioural therapy.

1. Wilding et al. *N Engl J Med* 2021; doi:10.1056/NEJMoa2032183; 2. Davies et al. *Lancet*, 2021; doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00213-0; 3. Wadden et al. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2021.1831; 4. Rubino et al. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1414-1425. doi: 10.1001/jama.2021.3224. 5. Garvey et al. *Nat Med* 28, 2083–2091 (2022); 6. Kadowaki et al. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2022; 7. Mu, Y., et al. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2024. 12(3): p. 184-195 8. Rubino et al. *JAMA* 2022; 327(2): 138-150

Programme STEP

Completed					Ongoing		
STEP 1  Weight management	STEP 2  WM in T2D	STEP 3  WM with IBT	STEP 4  Sustained WM	STEP 5  Long-term WM	STEP Young  WM in children and adolescents	STEP UP  WM with 7.2 mg	STEP UP T2D  WM with 7.2 mg in T2D
STEP 6  East Asian trial	STEP 7  WM in China MRCT	STEP 8  H2H vs liraglutide	STEP 9  Semaglutide in knee OA	STEP 10  Reversal of pre-diabetes	STEP 12  WM in Mainland China and Taiwan	POSEY  US employer trial	
STEP 11  WM in Korea/ Thailand	STEP TEENS  WM in adolescents	SELECT  CVOT	STEP HFpEF  Obesity and HFpEF	STEP HFpEF DM  Obesity and HFpEF with T2D			

STEP 7: China, Brazil, Korea, Hong Kong (left to right) multi-regional clinical trial. CVOT, cardiovascular outcomes trial; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; H2H, head-to-head; IBT, intensive behavioural therapy; MRCT, multi-regional clinical trial (including China and ≥1 additional East Asian country); OA, osteoarthritis; WM, weight management. Novo Nordisk A/S. Data on file; Clinicaltrials.gov. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (Accessed May 2024)

Wegovy (semaglutide 2.4 mg)

- 270 à 360 € / mois (France) non remboursé (remboursé en Suisse et GB)
- Quid sélection de patients avec bénéfices prouvés?

Etude **SELECT** CVOT récemment publiée: 17600 patients BMI > 27, non diabétiques, avec ATCD cardio-vasculaire - réduction de 20% des évènements CV graves (décès, AVC, infarctus) sur 33 mois

- OZEMPIC 1 mg et Rybelsus 14 mg: largement prescrits en obésité (>> diabète) 100 €/mois de traitement



Le Soir
Date: 10-10-2024
Page: 15
Periodicity: Daily
Journalist: Anne-Sophie Leurquin
Circulation: 30284
Audience: 496686
Size: 728 cm²

Wegovy, le traitement anti-obésité non autorisé en Belgique

Le laboratoire Novo Nordisk a annoncé la commercialisation en France de son médicament vedette contre l'obésité, le Wegovy. Mais ce sera sans remboursement et dans un cadre de prescription et d'administration très strict. En Belgique, seul l'Ozempic qui utilise le même principe actif est actuellement en vente.

une protéine ayant une structure similaire à l'hormone humaine GLP-1 (glucagon-like peptide 1) sécrétée en réponse au repas. Cette hormone produite naturellement par l'intestin joue un rôle clé dans la régulation de la glycémie et de l'appétit : elle stimule non seulement la sécrétion d'insuline par le pancréas, ce qui aide à abaisser les niveaux de sucre dans le sang, mais ralentit également la vidange gastrique, prolongeant la sensation de satiété.

Une fois identifiée, la protéine du monstre Gila a donc été synthétisée en laboratoire puis modifiée en substance active (le semaglutide), ce qui a permis le développement de médicaments tels que les désormais célèbres Ozempic et Wegovy, produits par le laboratoire danois Novo Nordisk pour aider à la gestion du poids et du diabète de type 2. En imitant l'hormone fabriquée par l'intestin (d'où leur nom d'analogues de GLP-1), ces produits injectables activent les récepteurs GLP-1 avec les mêmes effets que ceux produits naturellement : une glycémie réduite, mais aussi une vidange gastrique ralentie, ce qui donne une sensation de satiété et développé pour traiter les personnes souffrant d'obésité (IMC égal ou supérieur à 30) ou de surpoids (IMC compris entre 27 et 30) qui présentent au moins un facteur de comorbidité (hypertension, apnée du sommeil, diabète...).

Des effets spectaculaires
Popularisés par des célébrités américaines comme Kim Kardashian ou Elon Musk, les effets de ce médicament qui se présente sous forme de stylo injectable sont spectaculaires : une perte de poids moyenne de 15 % au bout de 68 semaines, selon l'Autorité européenne du médicament (EMA). Un véritable *game changer* au regard de la prévalence de l'obésité dans le monde.

Selon les dernières estimations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 39 % des adultes sont en surpoids et 13 % obèses. Chez nous, un Belge sur deux est en surpoids et un sur cinq environ (18 %) obèse.

Pas de remboursement à ce stade
Le Wegovy a été autorisé par l'EMA dé-

Traitements médicamenteux approuvés dans l'obésité: NOUVEAUTE

TIRZEPATIDE

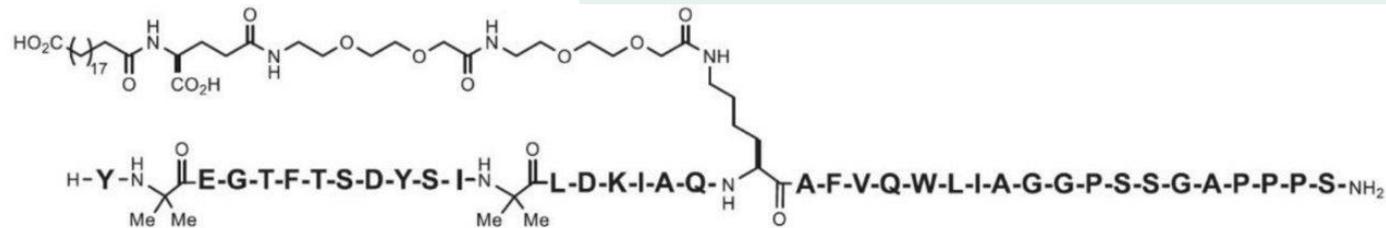
Double agoniste des récepteurs du GLP-1 et GIP

Temps $\frac{1}{2}$ vie 5 jours

Approuvé dans l'obésité en **2023**

(Approuvé en 2022 dans le diabète de type 2)

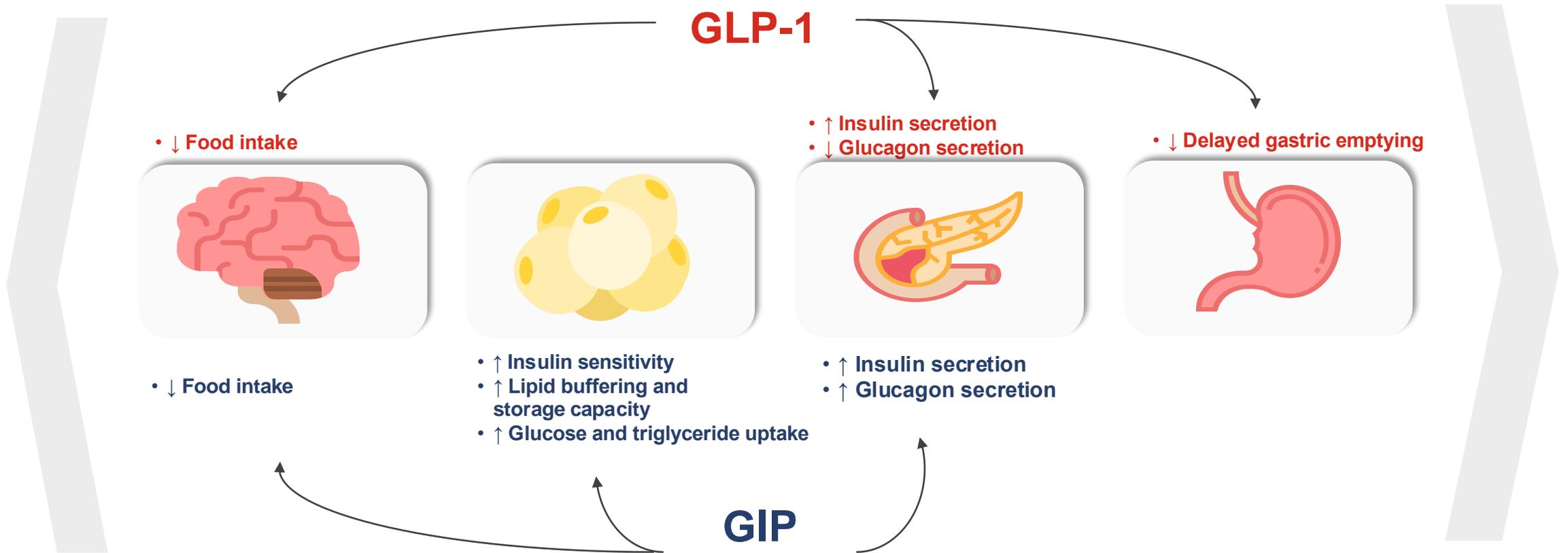
2.5 - 5 – 7.5 - 10 – 12.5 - 15 mg 1x/sem en SC



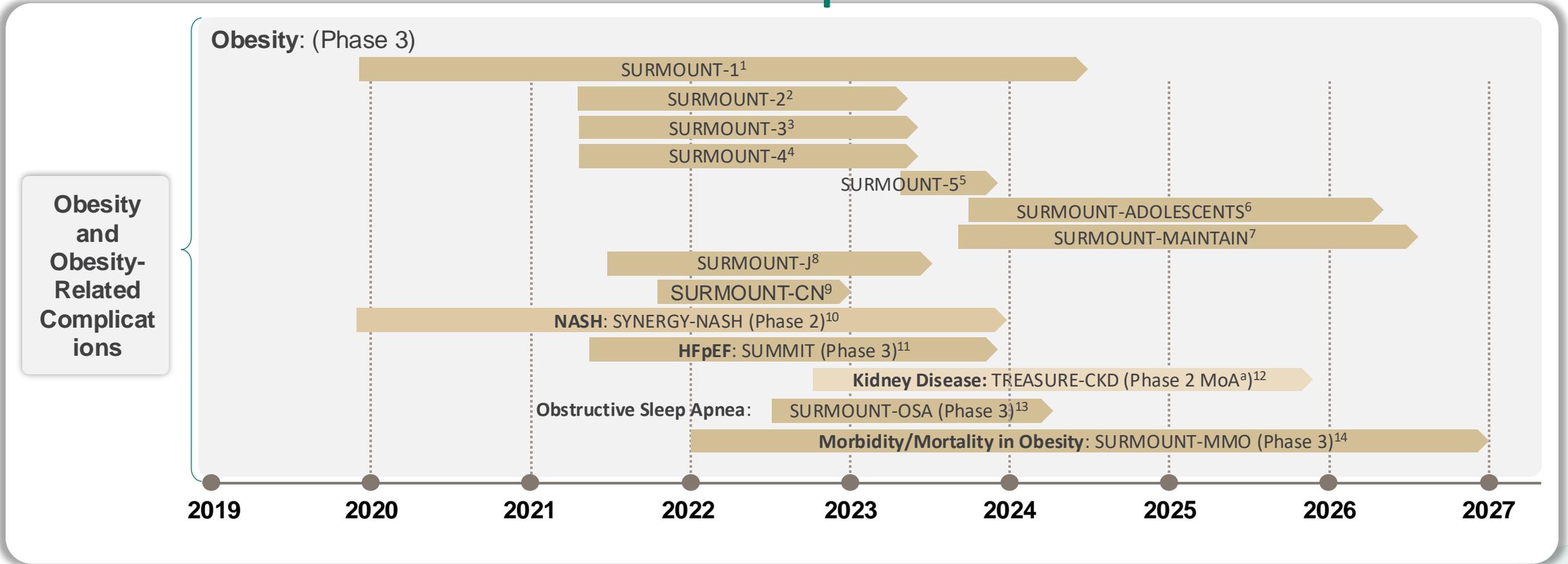
Agoniste des récepteurs du GIP et du GLP-1

Effets combinés et synergiques

A single-molecule GIP/GLP-1 RA may enable therapeutic actions that are improved over the sum of separate GIP and GLP-1 single-receptor agonism^{1,2}



Programme SURMOUNT: Tirzepatide étudié dans l'obésité et ses complications



^aNot an outcomes study.

CKD=Chronic Kidney Disease; HFpEF=Heart Failure With Preserved Ejection Fraction; MMO=Morbidity/Mortality in Obesity; MoA=Mechanism of Action; NASH=Non-Alcoholic Steatohepatitis; OSA=Obstructive Sleep Apnea.

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04184622> (Accessed November 12, 2023).
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04657003> (Accessed November 12, 2023).
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04657016> (Accessed November 12, 2023).
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04660643> (Accessed November 12, 2023).
- <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05822830> (Accessed November 12, 2023).
- <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06047548> (Accessed November 12, 2023).
- <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06075667> (Accessed November 12, 2023).
- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04844918> (Accessed November 12, 2023).
- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05024032> (Accessed November 12, 2023).
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04166773> (Accessed November 12, 2023).
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04847557> (Accessed November 12, 2023).
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05536804> (Accessed November 12, 2023).
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05412004> (Accessed November 12, 2023).
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05556512> (Accessed November 12, 2023).

SURMOUNT Clinical Trial Program Overview

Phase 3 SURMOUNT Program

	SURMOUNT-1: Weight Management¹	SURMOUNT-2: Weight Management in T2D²	SURMOUNT-3: Weight Management After Intensive Lifestyle Intervention³	SURMOUNT-4: Maintenance of Weight Loss⁴	SURMOUNT-5: Weight Management in Participants With Weight-Related Comorbidities⁵
Primary completion date:	April 2022	April 2023	May 2023	May 2023	November 2024 (Ongoing)
Number of study participants:	2539	938	806	783	700
Treatment duration:	72 weeks ↓ Prediabetes Extension to 176 Weeks	72 weeks	72 weeks	88 weeks (36 weeks open-label treatment followed by 52 weeks double-blind treatment)	72 weeks
Intervention/treatment:	TZP 5, 10, 15 mg QW PBO QW	TZP 10, 15 mg QW PBO QW	TZP MTD (10 or 15 mg) QW PBO QW	TZP MTD (10 or 15 mg) QW PBO QW	TZP QW SEMA QW

Abbreviations and References are provided in the speaker notes.

Study Design SURMOUNT 1 TIRZEPATIDE - 2539 patients

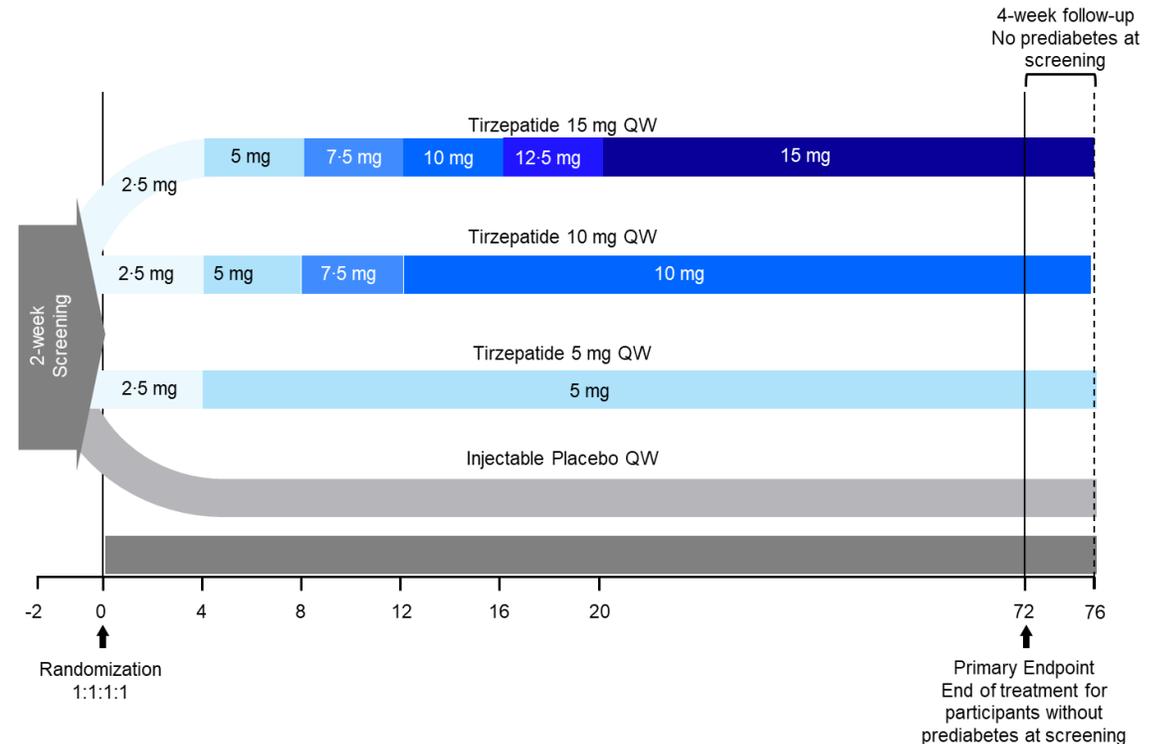
Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial at 118 sites in 9 countries (NCT04184622)

1 Key Inclusion Criteria

- Age ≥ 18 years
- BMI ≥ 30 kg/m² or ≥ 27 kg/m² and ≥ 1 weight-related comorbidities (hypertension, dyslipidemia, obstructive sleep apnea, cardiovascular disease)
- History of ≥ 1 self-reported unsuccessful dietary efforts to lose body weight

2 Key Exclusion Criteria

- Type 1 or Type 2 Diabetes mellitus
- Change in body weight >5 kg within 3 months prior to screening
- Obesity induced by other endocrinologic disorders or monogenetic or syndromic forms of obesity
- History of pancreatitis



Note: Tirzepatide was administered once weekly (QW) subcutaneously as an adjunct to a reduced-calorie diet and increased physical activity

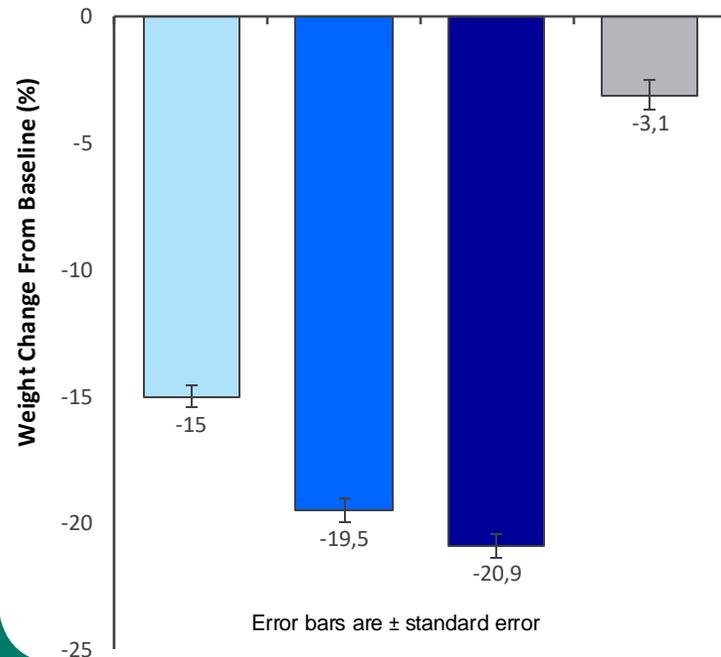
SURMOUNT-1. TIRZEPATIDE

Percent Change in Body Weight From Baseline to 72 Weeks

- Statistically significant difference in weight reduction with all tirzepatide doses compared to placebo
- Weight reductions of 19.5% and 20.9% with tirzepatide 10 mg and 15 mg, respectively (treatment-regimen estimand)

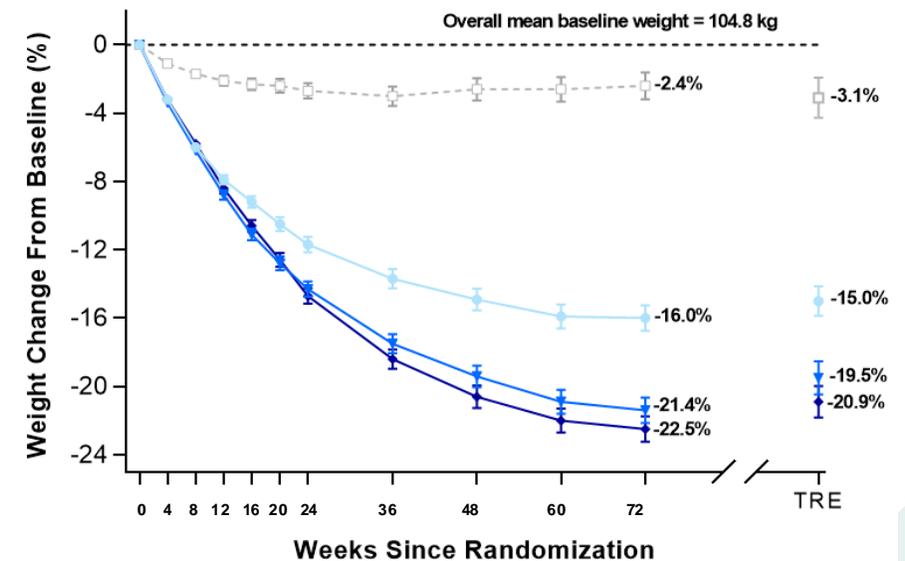
Treatment-Regimen Estimand

	Tirzepatide 5 mg	Tirzepatide 10 mg	Tirzepatide 15 mg
ETD (%) (95% CI)	-11.9 (-13.4, -10.4)	-16.4 (-17.9, -14.8)	-17.8 (-19.3, -16.3)
P value	<.001		



Efficacy Estimand

	Tirzepatide 5 mg	Tirzepatide 10 mg	Tirzepatide 15 mg
ETD (%) (95% CI)	-13.5 (-14.6 to -12.5)	-18.9 (-20.0, -17.8)	-20.1 (-21.2, -19.0)
P value	<.001		



Note: Data derived from a mixed-model for repeated-measures (MMRM) analysis for the efficacy estimand; week 72 estimates for the treatment-regimen estimand are also shown; Error bars are ± standard error

Resume Etude SURMOUNT-1. TIRZEPATIDE

- Perte significative et substantielle de poids chez les participants souffrant d'obésité ou de surpoids avec ≥ 1 comorbidités liées au poids
- Jusqu'à 96 % des participants ont obtenu une réduction de poids $> 5 \%$, et jusqu'à 63 % des patients ont obtenu une réduction de poids $\geq 20 \%$
- $\sim 40 \%$ des patients ont obtenu une réduction de poids $> 25 \%$ avec TZP 15 mg
- Amélioration des facteurs de risque cardiométaboliques et de la fonction physique, notamment le tour de taille, la pression artérielle systolique et diastolique, les lipides, l'insuline à jeun et le score de performance physique SF-36v2
- Toutes les doses de tirzépate une fois par semaine ont été bien tolérées, sans qu'aucun nouveau signal de sécurité n'ait été identifié

SF-36v2 = Short Form Health Survey (SF-36) Version 2.
Jastreboff AM, et al. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205-216.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES DU TIRZEPATIDE - MOUNJARO



Diabète de Type 2

Traitement de l'adulte diabétique de type 2 en association avec les mesures hygiéno-diététiques:

- en monothérapie quand la metformine est mal tolérée ou contre-indiquée
- En association avec d'autres agents anti-diabétiques



Obésité

Traitement complémentaire pour la perte de poids et la stabilisation pondérale en association avec un régime hypocalorique et une activité physique majorée, chez les adultes avec un IMC:

- ≥ 30 kg/m² (obésité)
- ou ≥ 27 kg/m² to < 30 kg/m² (surpoids) avec au moins 1 co-morbidité liée au surpoids (p.e., HTA, dyslipidémie, pnées du sommeil, maladie cardio-vasculaire, prédiabète, diabète de type 2)

Mounjaro

- COMMERCIALISATION EN BELGIQUE 15.11.2024 - pas encore de remboursement
- Uniquement 2.5 et 5 mg (les autres doses suivront en 2025)
- 233 euros/mois
- Gestion des stocks à priori non problématique

Débuter en 2 étapes¹



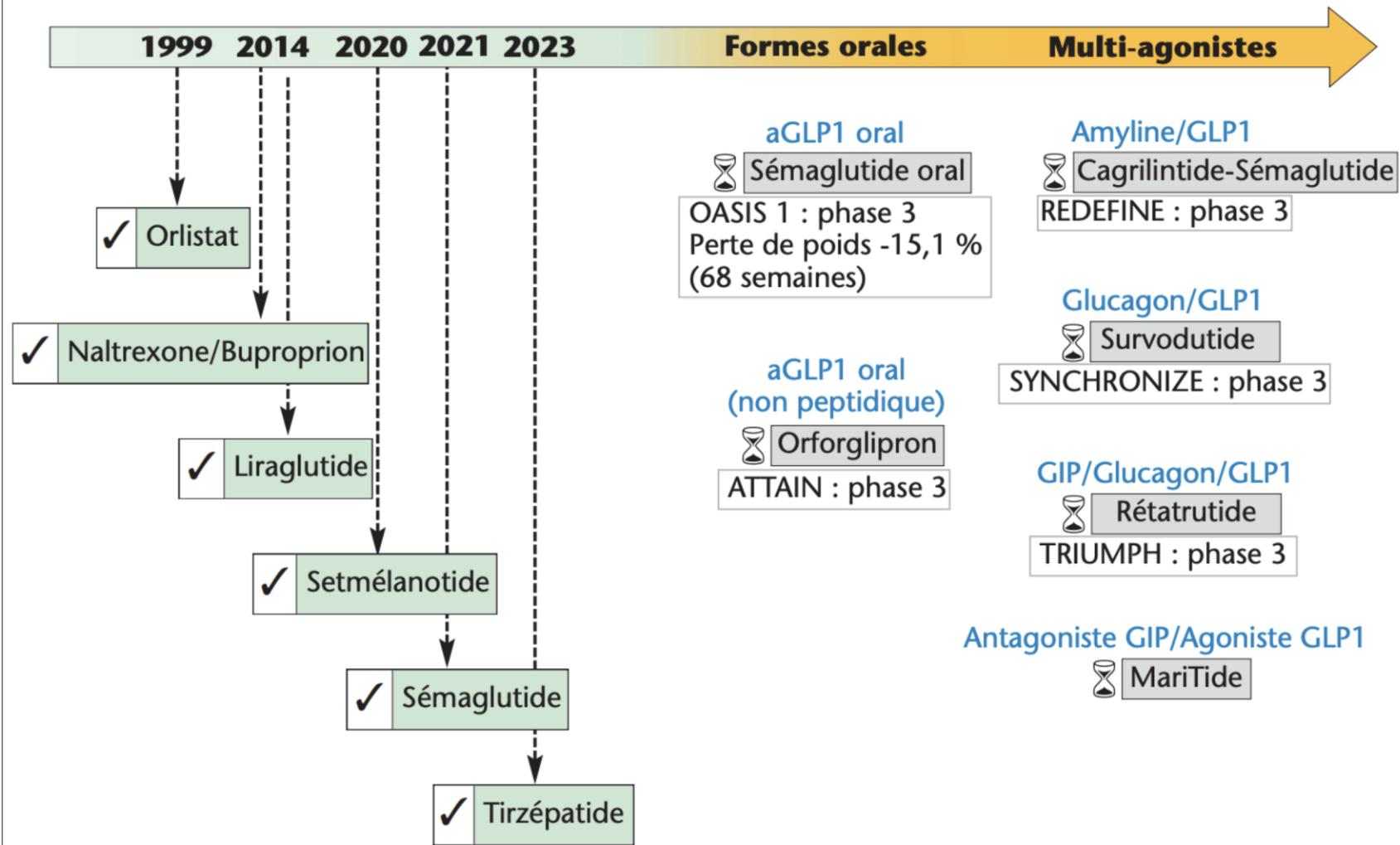
Initier le traitement
2,5 mg est la dose de départ pour tous les patients



Continuer le traitement
Après 4 semaines intensifier vers la dose de 5 mg

Les médicaments de gestion de l'obésité

Les médicaments en développement



Points d'attention avec les traitements anti-obésité

- _ Médecine personnalisée, avec essais de stratégies et adaptation en fonction des résultats
- _ Durée de traitement: les bénéfices de perte de poids disparaissent après arrêt du traitement (semaglutide, tirzepatide) - effet suspensif. Nécessité d'une administration continue pour un effet favorable durable.
- _ Etudes en cours: bénéfices cardio-vasculaires, SAHOS, MASLD, gonarthrose, insuffisance cardiaque
- _ Sécurité à long terme:
 - Tolérance satisfaisante au niveau digestif
 - Sur-risque de cholique hépatique, pancréatite biliaire
 - Anesthésie et risque d'inhalation (recommandations arrêt 1 semaine avant)
 - Risque de dénutrition?
 - Quid sarcopénie à long terme?

Réglementation belge GLP-1

- _ A.R. en vigueur depuis novembre 2023 (jusqu'à février 2025)
- _ Lié à la pénurie mondiale des GLP-1 (utilisation en obésité +++)
- _ La prescription de médicaments est limitée aux cas suivants :
 - _ 1° diabète de type 2 :
 - _ a) Ozempic; b) Rybelsus; c) Victoza; d) Trulicity; e) Bydureon;
 - _ 2° IMC supérieur ou égal à **35 kg/m²** ou supérieur ou égal à **30kg/m²** avec au moins une comorbidité liée au poids ;
 - _ la première prescription pour obésité à partir de l'entrée en vigueur du présent arrêté doit être rédigée par un **médecin spécialiste en endocrinologie** ;



Incrétines qui ont l'**indication** thérapeutique en obésité

LIRAGLUTIDE (> 12 ans)

SEMAGLUTIDE (> 12 ans)

TIRZEPATIDE (> 18 ans)

IMC > 30 kg/m²

IMC > 27 kg/m² **et** co-morbidité liée au poids:

HTA, pré-diabète, diabète de type 2, SAHOS,

maladie cardio-vasculaire, dyslipémie

Incrétines soumises à une restriction de prescription (février 2025)

LIRAGLUTIDE

SEMAGLUTIDE

DULAGLUTIDE

EXENATIDE

IMC > 35 kg/m²

IMC > 30 kg/m² **et** co-morbidité liée au poids:

HTA, pré-diabète, diabète de type 2, SAHOS,

maladie cardio-vasculaire, dyslipémie

Remboursement des GLP-1 en Belgique

Pour l'**obèse non diabétique**:

— PAS de remboursement

Pour l'**obèse diabétique** de type 2 (IMC > 30): remboursé comme anti-diabétique

- Critères de remboursement:
- Patient diabétique de type 2, depuis au moins 3 mois sous metformine et avec une valeur HbA1c >7,5%
 - Soit formulaire
 - Pas de formulaire si patient en TDS

Disponibilités actuelles des GLP-1RAs

— Indisponibilité:

- Ozempic 0,5 mg

— Disponibilité limitée:

- Ozempic 0,25 et 1 mg
- Trulicity (pas développé en obésité)

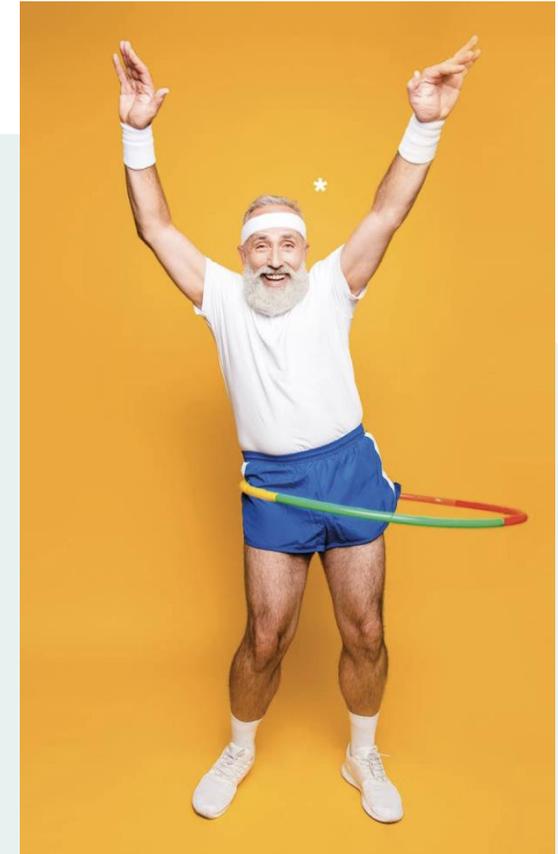
— Pas de pénurie:

- Rybelsus tous les dosages
- Victoza
- Saxenda
- Mounjaro (2.5 et 5 mg)



Conclusion

- Obésité = maladie chronique
- Prise en charge multi-disciplinaire
- Les traitements dérivés des incrétones révolutionnent la prise en charge de l'obésité (surs et efficaces)
- Respecter les indications ET les critères de prescriptions actuels (pas de "cosmétique")
- Pas de remboursement en obésité au stade actuel (coût sociétal à court et moyen terme ++) – EA des études de bénéfice cardiovasculaire / SAHOS / NASH etc





Citadelle Hopital

Merci pour votre attention !