

### Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting:

<https://reachmd.com/programs/cme/insulines-a-action-ultra-longue-lavenir-de-linsulinothérapie/15598/>

Released: 07/24/2023

Valid until: 01/24/2024

Time needed to complete: 60 minutes

### ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

---

Insulines à action ultra-longue : L'avenir de l'insulinothérapie

### [CHAPITRE 1]

#### Dr Pablo Frias:

Bonjour, je suis Juan Pablo Frias, endocrinologue à Los Angeles, en Californie, où je suis directeur médical de Velocity Clinical Research. Je vais vous parler aujourd'hui des insulines basales hebdomadaires et j'aborderai la question de la justification et de la preuve de concept.

Voici mes informations.

Nous savons que réduire le nombre d'injections avec différentes molécules peut améliorer l'adhésion, la persistance et potentiellement la qualité de vie et réduire le poids du traitement pour les patients et soignants, on a montré que cela peut réduire la qualité de vie, améliorer l'adhésion au traitement et la persistance thérapeutique, ce qui peut améliorer les résultats à court terme et même à long terme et surtout, depuis l'adoption de l'agoniste des récepteurs du GLP-1 hebdomadaire, il y a la possibilité avec l'insuline hebdomadaire d'associer ces deux classes de molécules aux mécanismes d'action complémentaires.

Si nous considérons les principes fondamentaux et l'allongement de la demi-vie des médicaments, il faut comprendre que l'efficacité d'un médicament dépend de sa disponibilité au niveau de la cible d'action, dans ce cas le récepteur de l'insuline, à des concentrations et pour des durées qui optimisent l'efficacité tout en minimisant les effets secondaires. Et nous savons que de nombreux peptides endogènes, comme l'insuline, ont une demi-vie très courte, c'est pourquoi, un peptide non modifié devrait être administré par perfusion sous-cutanée en continu ou plusieurs injections quotidiennes pour être efficace.

Au fil des ans, différentes technologies, soit de modification de la protéine soit d'administration du médicament, ont été utilisées pour surmonter ces obstacles et prolonger la demi-vie. On retrouve le ralentissement de l'absorption à partir du tissu sous-cutané, en général avec des formulations retard qui utilisent des systèmes de microparticules polymériques ou lipidiques, par exemple pour le diabète, l'exénatide à libération prolongée. Aussi, l'augmentation du rayon hydrodynamique des médicaments, la pégylation, et surtout, l'augmentation du poids moléculaire, ce qui peut être fait de différentes façons, comme par liaison non covalente du peptide à une grande protéine porteuse comme l'albumine, ou par fusion covalente à une protéine porteuse, comme la région Fc d'une immunoglobuline, en général une IgG.

Si nous étudions cette technologie de fusion IgG-Fc, le peptide d'intérêt, dans notre cas l'insuline, se fusionne avec la région Fc d'une immunoglobuline, en général une IgG, et si on regarde la figure ici, on voit que ce fragment ou région Fc est très grand, 50 kilodaltons. Les IgG, comme l'albumine dont on parlera à la diapo suivante, ont la plus longue demi-vie des protéines plasmatiques, en général autour de 20 jours. Les protéines de fusion Fc ont une absorption sous-cutanée retardée pour diverses raisons, notamment leur grande taille. Une fois dans le sang, elles sont recyclées à travers ce que l'on appelle le récepteur Fc néonatal, ce qui augmente la demi-vie des IgG ainsi que celle de ces protéines de fusion et, selon leur taille, l'élimination rénale est réduite. On les utilise depuis longtemps, depuis 1998, à commencer par Enbrel pour les pathologies rhumatologiques et immunologiques, mais aussi, plus proche du diabète, le dulaglutide, un analogue du GLP-1 qui est lié ou fusionné à une région Fc de l'IgG4 modifiée.

Voyons à présent la liaison à l'albumine pour améliorer ou prolonger la demi-vie d'une molécule, l'albumine est la principale protéine

dans le sang humain, très grande comme la région Fc, 65 kilodaltons, avec une demi-vie d'environ 20 jours. L'albumine se lie à des ligands endogènes, comme les acides gras libres mais aussi certains médicaments exogènes comme Warfarin et Diazepam. L'incorporation d'acides gras a été utilisée pour renforcer l'association et la liaison à l'albumine, qui est réversible, donc le complexe médicament-albumine qui existe après l'administration de ces médicaments sert de réservoir médicamenteux, améliorant la biodistribution et la biodisponibilité. Nous connaissons bien certains exemples de cette technologie, comme le sémaglutide, qui contient une fraction de diacide gras C18, qui se lie de façon réversible à l'albumine. Le tirzépate contient une fraction de diacide gras C20 et certaines insulines aussi, comme l'insuline degludec, utilisent cette méthode.

Il y a deux insulines basales hebdomadaires actuellement en développement clinique. Efsitora alfa, aussi connue comme BIF, ou insuline basale Fc, est une protéine de fusion qui associe un variant d'insuline à chaîne unique à un domaine Fc d'IgG humaine, en développement Clinique par Eli Lilly et nous avons récemment publié deux, non trois études en phase 2 et elle est à présent en phase 3 du développement clinique, un programme appelé QWINT. La deuxième est l'insuline Icodec, un analogue d'insuline puissamment lié à l'albumine, mais de façon réversible. Elle est en développement clinique par Novo Nordisk, et a terminé son programme clé de développement Clinique de phase 3a, le programme ONWARDS. Elle a donc été soumise à la FDA.

Commençons par Efsitora alfa, un agoniste des récepteurs de l'insuline qui associe un variant d'insuline à chaîne unique à un domaine Fc d'IgG2, comme indiqué sur la figure. C'est un homodimère, avec deux variants à chaîne unique qui sont attachés ou fusionnés à un même domaine Fc. C'est un agoniste sélectif des récepteurs de l'insuline, avec une demi-vie de 17 jours. Comme on va le voir un peu plus loin, l'insuline Icodec a une demi-vie de huit jours, mais cela permet un dosage hebdomadaire et la demi-vie prolongée est due à plusieurs raisons ; l'absorption lente par l'espace sous-cutané due à la taille de la molécule, là encore, avec un recyclage à travers le récepteur Fc néonatal, une clairance rénale réduite, aussi liée à sa masse moléculaire, et surtout, une affinité réduite pour le récepteur de l'insuline.

Cela a pour effet de réduire l'endocytose médiée par le récepteur de l'insuline et la clairance de l'insuline. Il a été démontré que le potentiel de mitogénicité et le risque d'immunogénicité sont faibles. Si on étudie la structure, les substitutions d'acides aminés réalisées sur la chaîne A et la chaîne B de l'insuline agissent en réduisant l'auto-association de l'insuline, ce qui améliore la fabricabilité, donc la stabilité chimique et physique, et là encore, cela réduit l'affinité pour le récepteur de l'insuline, augmentant la demi-vie par cette méthode.

Si l'on regarde une étude à dose unique croissante, chez des diabétiques de type 2, concernant les concentrations d'Efsitora après une seule administration, et cela sur plus de 28 jours, on voit une augmentation liée à la dose de la pharmacocinétique et une variabilité très faible entre les jours et entre les sujets. À présent, regardons la pharmacocinétique, les concentrations d'Efsitora après plusieurs doses, donc l'état est stable et ici, nous voyons les concentrations sur plus de sept jours après la dernière injection ou administration, un profil très plat toute la semaine, avec un rapport pic-creux de 1,14. Et si l'on étudie la pharmacodynamique après une seule dose, on voit que la pharmacodynamique suit la pharmacocinétique, donc une réduction de l'insuline liée à la dose avec un pic atteint vers 4 à 6 jours. Donc cela convient pour une administration hebdomadaire. Enfin, ces données de modèle couvrant 12 semaines montrent en bleu clair les fluctuations quotidiennes, ou le rapport pic-creux quotidien de l'insuline glargine U100, qui est d'environ 1,8 et celui de l'insuline Efsitora, donnée soit avec une dose initiale en rouge, soit sans dose initiale, en noir. Le rapport pic-creux de 1,14 ne dépasse jamais le rapport pic-creux quotidien de l'insuline glargine, ce qui montre encore son profil très plat qui peut permettre un contrôle de la glycémie plus constant et plus prévisible aussi.

Voyons à présent l'insuline Icodec, une nouvelle insuline à action ultra longue avec une fraction de diacide gras C20, conçue pour une administration hebdomadaire. Sa demi-vie est de huit jours, comme Efsitora, c'est un agoniste sélectif des récepteurs de l'insuline, dont la demi-vie prolongée est due à sa liaison réversible avec l'albumine et une affinité réduite pour le récepteur de l'insuline, ce qui ralentit la clairance médiée par le récepteur. Il se forme également un dépôt inactif lié à l'albumine pour une libération lente continue après administration, et comme avec Efsitora, un faible potentiel de mitogénicité et une faible immunogénicité. Si on étudie la structure, il y a trois substitutions d'acides aminés par rapport à l'insuline humaine, ce qui réduit la dégradation enzymatique, diminue l'affinité liante des récepteurs, ralentissant là encore la clairance de l'insuline, et améliore la solubilité donc la concentration de cette insuline est de 700 U ce qui limite le volume à administrer chaque semaine ce qui est vraiment important cliniquement. La fraction de diacide gras C20 ralentit la libération et limite le nombre de molécules d'Icodec disponibles au niveau du récepteur de l'insuline pour la liaison, réduisant davantage l'affinité et la clairance de l'insuline. Si l'on regarde cette étude à doses multiples croissantes, ici après cinq semaines de dosage, voici l'état de l'étude, on voit la proportionnalité à la dose, mais aussi la concentration prolongée d'Icodec. Donc la demi-vie prolongée, avec une demi-vie d'environ huit jours. Enfin, dans cette étude pharmacocinétique, des clamps glycémiques ont été mesurés et des modélisations faites pour étudier la stabilité ou l'activité hypoglycémisante de l'insuline sur une période de sept jours. Ces barres représentent la proportion de la baisse du glucose chaque jour, par rapport à la semaine complète et on voit qu'elle est très stable, comme avec Efsitora et qu'elle devrait assurer une couverture très régulière tout au long de la semaine et après une unique

injection hebdomadaire.

Pour résumer, l'insuline basale à injection hebdomadaire peut améliorer l'adhésion et la persistance, ce qui pourrait offrir une meilleure qualité de vie, et améliorer les résultats à long terme. Les deux insulines hebdomadaires en développement sont Icodec et Efsitora, des insulines basales hebdomadaires innovantes dans les dernières phases de leur développement clinique. On utilise des modifications moléculaires et d'autres méthodes pour prolonger le profil d'action dans la durée, permettant une administration hebdomadaire de ces insulines. Les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont en faveur du dosage hebdomadaire de ces insulines.

Je vous remercie de votre attention.

### [CHAPITRE 2]

#### **Dr Pablo Frias:**

Bonjour, je suis le Dr Juan Pablo Frias. Je suis endocrinologue à Los Angeles, en Californie, où je suis directeur médical de Velocity Clinical Research. Je vais vous parler des données des essais cliniques sur les insulines basales à prise hebdomadaire unique Efsitora et l'insuline Icodec.

Voici mes informations.

En guise d'introduction, il y a deux insulines basales à prise hebdomadaire unique en développement clinique. L'une est Efsitora alfa, en phase 3 du développement clinique. Il s'agit du programme QWINT. La deuxième est l'insuline Icodec, qui a terminé son programme clé de phase 3a et qui est actuellement sous examen réglementaire. Si on étudie le programme de développement clinique, nous avons là le programme de phase 2 pour l'insuline Icodec. Il y a deux études chez des patients naïfs d'insuline, donc sous antidiabétiques oraux, et une étude chez des patients déjà sous insuline basale. Ici à gauche, nous avons l'une des études chez des patients naïfs d'insuline randomisés soit sous Insuline Icodec une fois par semaine soit sous insuline glargine. C'était une étude sur 26 semaines avec l'hémoglobine A1c comme principal critère.

Et deux études plus courtes qui étaient plutôt intéressantes. L'une portait aussi sur des patients sous traitement oral, naïfs d'insuline. Cette étude s'est plus particulièrement intéressée à la glycémie cible, ainsi qu'à l'augmentation de l'insuline à prise hebdomadaire unique afin de déterminer les meilleures cibles. Et quels seraient les meilleurs ajustements de la dose d'insuline. C'était une étude sur 16 semaines. La deuxième étude de 16 semaines a été réalisée sur des patients prenant déjà de l'insuline basale et passant à l'insuline Icodec. Celle-ci étudiait s'il était nécessaire d'administrer une dose de charge, soit une dose initiale plus élevée de l'insuline basale à prise hebdomadaire unique, ou de ne pas administrer de dose de charge. Dans chacune de ces études en phase 2, l'insuline de comparaison était l'insuline glargine.

Pour le programme de développement clinique en phase 2 d'Efsitora, il y a eu une étude sur des patients prenant déjà de l'insuline basale et la remplaçant par Efsitora. Il y a eu une étude sur des patients naïfs d'insuline qui prenaient des antidiabétiques oraux, et donc commençant tout juste l'insuline basale, et il y a eu une étude sur des patients diabétiques de type 1. Et ces trois essais comparaient Efsitora en prise hebdomadaire unique à l'insuline dégludec.

Ensuite en phase 3, ces études sont terminées à présent et deux ont été présentées cette semaine, lors des réunions de l'American Diabetes Association. Il y a donc eu trois essais, qui constituent le programme ONWARDS, trois essais, ONWARDS 1, 3 et 5, sur des patients sous antidiabétiques oraux pour qui l'insuline Icodec était la première insuline. ONWARDS 1 était une étude sur 78 semaines qui comparait Icodec une fois par semaine à l'insuline glargine une fois par jour. ONWARDS 3 comparait Icodec à l'insuline dégludec. Et ONWARDS 5, une étude très intéressante car plus concrète, comparant la prise d'Icodec à l'insuline basale que l'investigateur estimait être la meilleure pour le patient. Cette étude incluait une application pour aider à doser l'insuline, donc un ajustement de la dose. Puis il y avait les études sur des patients déjà sous insuline basale. Il s'agissait d'ONWARDS 2, 4 et 6 qui était une étude menée sur des patients atteints d'un diabète de type 1. Ainsi, dans ONWARDS 2, des patients déjà sous insuline basale sont passés à Icodec par opposition à l'insuline dégludec, et dans ONWARDS 4, des patients sous un schéma basal-bolus ont vu leur insuline basale remplacée par Icodec. Toutes ces études sont à présent terminées et leurs conclusions publiées. QWINT, le programme de phase 3 d'Efsitora, est en cours. Ce programme comprend deux études sur des patients naïfs d'insuline, regardez, l'une comparée à l'insuline glargine, et l'autre par rapport à dégludec. Ce sont des patients qui prennent de l'insuline pour la première fois. QWINT-1 est intéressante, car elle porte sur une augmentation de dose fixe d'Efsitora. Il y a aussi une étude sur des patients déjà sous insuline basale qui l'ont remplacée par Efsitora plutôt que par l'insuline dégludec une fois par jour. Il y a aussi une étude sur des patients traités selon un schéma basal-bolus qui comparait Efsitora comme insuline basale à l'insuline glargine dans une étude menée sur des patients atteints d'un diabète de type 1.

Toutes ces études sont actuellement en cours. Aucune n'est terminée, donc leurs conclusions ne sont pas disponibles. On voit dans ce calendrier QWINT-1, l'étude sur l'augmentation de dose fixe, ou la dernière étude qui se terminera avant l'enregistrement ou le dépôt

réglementaire de l'Efsitora. Elle devrait se terminer l'an prochain, en 2024. Examinons la baisse de la glycémie avec ces agents par rapport à la baisse du taux d'A1c, à la fois avec Efsitora sur la gauche et l'insuline Icodec sur la droite. Les baisses d'A1c que l'on voit dans les programmes de phase 2. Au final, on voit que globalement, en comparant l'insuline à prise hebdomadaire unique à l'insuline à prise quotidienne unique, que ce soit l'insuline glargine ou l'insuline dégludec, un contrôle glycémique très similaire est mesuré par l'hémoglobine A1c.

On a vu dans l'essai d'initiation chez des diabétiques de type 2, l'essai de 16 semaines qui étudiait différentes cibles glycémiques ou cibles à jeun, ainsi que différentes augmentations de l'insuline Icodec, une HbA1c légèrement plus basse avec des cibles plus agressives mais également plus d'hypoglycémie dans ce groupe. Il a donc été décidé qu'avec Icodec dans le programme ONWARDS ou programme de phase 3 on allait utiliser une cible de 80 à 130 mg par décilitre et modifier l'insuline, on le verra par augmentation de 20 unités, une fois par semaine. Pour savoir à quoi cela correspond par jour, il faut diviser par sept. Ce serait un peut moins de trois unités une fois par semaine si on utilisait une insuline basale à prise quotidienne unique. Là encore, on y reviendra. Pour le programme en phase 3 d'Icodec, programme terminé, si l'on regarde l'hémoglobine A1c, je ne dirais pas que c'est une surprise, mais une excellente nouvelle : avec Icodec, comparée soit à l'insuline glargine, soit à l'insuline dégludec, dans la plupart de ces essais, on note une réduction significativement plus importante de l'HbA1c avec l'insuline Icodec. Donc l'insuline à prise hebdomadaire unique, par rapport à l'insuline à prise quotidienne unique. On voit cela dans tous les essais, sauf dans ONWARDS 4, l'essai sur des patients déjà sous un schéma basal-bolus, où les résultats sont équivalents.

Chose importante, cette légère amélioration de l'HbA1c constatée avec l'Icodec n'a pas entraîné d'augmentation cliniquement significative de l'hypoglycémie. Ce que l'on voit en bas de cette diapo qui montre des taux d'hypoglycémie de moins de 54 mg par décilitre. On va reparler de l'hypoglycémie dans un moment. Si nous étudions spécifiquement l'hypoglycémie, on voit affichée une hypoglycémie de niveau 2 ou grave, une glycémie inférieure à 54 mg par décilitre, soit trois millimoles, ou exigeant l'assistance d'un tiers. On peut l'observer dans tous les essais de phase 2 et dans les essais de phase 3 terminés sur des patients naïfs d'insuline. Donc les patients sous antidiabétiques oraux qui ont reçu Efsitora ou Icodec ou tout autre insuline pour la première fois. Les taux étaient vraiment comparables, c'est par patient et par an, concernant l'hypoglycémie cliniquement significative. Si l'on regarde à présent l'hypoglycémie de niveau 2 ou 3 chez des patients déjà sous insuline basale, qui sont passés à Icodec ou Efsitora, on a observé des taux d'hypoglycémie cliniquement significatifs assez comparables entre l'insuline à prise hebdomadaire unique et l'insuline à prise quotidienne unique. Ils étaient un peu plus élevés, voyez sur la gauche, dans l'étude de phase 2 avec Efsitora. Mais dans cette étude, nous avons utilisé un système de surveillance continue de la glycémie qui n'a pas été utilisé en aveugle ni par le patient, ni par l'investigateur pendant toute la durée de l'essai. On recherchait vraiment l'hypoglycémie, ce qui peut expliquer qu'il y en ait davantage ici, mais pas plus avec l'insuline à prise hebdomadaire unique donc Efsitora, par rapport à la prise quotidienne unique, dans ce cas, c'était l'insuline dégludec. Si on regarde la mesure de la glycémie en continu, une des clés de ces programmes, a été l'utilisation intensive d'un système de surveillance continue de la glycémie. Ici, on voit l'étude en phase 2 d'Efsitora sur des patients naïfs d'insuline et regardez le temps et la plage, entre 70 et 180 milligrammes par décilitre au début. Puis en semaine 12 et semaine 26, à la fin de l'étude. On voit que cela a augmenté avec les deux insulines. Il n'y avait pas vraiment de différence entre les deux insulines mais certainement une différence entre le début et la semaine 26.

Si on regarde les patients qui sont passés à Efsitora après l'insuline basale, là encore, même chose entre les deux bras Efsitora et le bras dégludec. Ils n'ont pas atteint les objectifs qu'on aimerait voir en termes de temps et de plage, au-dessus de 70 %, mais les objectifs de glycémie à jeun de cette étude n'étaient pas très agressifs pour les bras avec Efsitora. C'était soit moins de 120 milligrammes, soit moins de 140 mg par décilitre avec Efsitora et moins de 100 mg par décilitre avec l'insuline dégludec. Surtout, on a examiné la variabilité, et on voit à gauche la variabilité quotidienne, la journée, la nuit, et sur l'ensemble des 24 heures avec Efsitora et avec l'insuline dégludec. Numériquement, il y avait moins de variation avec Efsitora par rapport à l'insuline dégludec. Ceci peut être lié au profil très plat de cette insuline hebdomadaire, il y avait aussi globalement moins de variabilité d'un jour à l'autre avec l'insuline hebdomadaire, par rapport à l'insuline dégludec.

Examinons l'étude ONWARDS 1 qui était consacrée à l'insuline Icodec par rapport à l'insuline glargine chez des patients naïfs d'insuline. Regardez, ici entre 48 et 52 semaines, puis là entre 74 et 78 semaines, on note une quantité numériquement et significativement supérieure de temps passé dans cette plage. Donc 70 à 180 milligrammes par décilitre avec l'insuline Icodec par rapport à l'insuline glargine, et vraiment aucune augmentation de l'hypoglycémie n'a été notée. Pour ONWARDS 2 et 4, ce sont des études sur des patients qui remplaçaient une utilisation antérieure d'insuline basale. Il n'y avait pas de différence entre les deux à la fin de ces essais concernant la durée dans la plage, là encore de 70 à 180 milligrammes par décilitre. Et pas d'hypoglycémie excessive chez ces patients. Je crois qu'une question clinique qui se pose avec l'insuline à action ultra longue, c'est : entraînera-t-elle plus d'hypoglycémie et potentiellement une hypoglycémie prolongée, si elle est surdosée par erreur ? par exemple. Cette étude cherchait spécifiquement à répondre à cette question. Elle a aussi permis de déterminer s'il existait une différence dans la réponse

compensatrice à l'hypoglycémie. Il s'agissait donc d'une étude ouverte et randomisée. C'était un essai croisé sur deux périodes. Les patients étaient atteints d'un diabète de type 2 et déjà sous insuline basale avec ou sans antidiabétiques oraux. On voit qu'ils ont été traités pendant six semaines avec lcodec une fois par semaine ou 11 jours avec un produit quotidien, ici, l'insuline glargine. À un moment pendant le traitement, ils ont reçu une double dose, puis plus tard une triple dose, de l'une ou l'autre insuline. Ensuite, ils sont passés à l'autre bras. La conclusion de cette étude, c'est qu'il y a eu un pourcentage comparable de patients qui ont souffert d'une hypoglycémie cliniquement significative. Avec un surdosage d'lcodec, il n'y avait pas de différence dans la proportion de patients ayant souffert d'une hypoglycémie significative comparé à l'insuline glargine, ce que je trouve rassurant. Quand on a étudié les hormones compensatrices pendant l'hypoglycémie, elles étaient similaires avec lcodec par rapport à l'insuline glargine. Les données MGC montrent aussi que la durée de l'hypoglycémie ne diffère pas avec lcodec par rapport aux insulines basales à prise quotidienne unique. Une autre question Clinique me semble importante : est-ce que le site d'injection de l'insuline lcodec importe ?

Est-ce que ce peut être le bras, l'abdomen, la cuisse, comme d'autres insulines ? C'était ici une étude croisée à trois périodes, sur des patients avec un diabète de type 2, sous insuline basale, avec ou sans antidiabétiques oraux. Elle a étudié la pharmacocinétique, soit la concentration d'insuline lcodec, et la pharmacodynamique de l'effet de baisse de la glycémie, selon une administration dans la cuisse, dans l'abdomen ou dans le haut du bras. On peut voir la pharmacocinétique après une seule dose, dans la cuisse, l'abdomen ou le bras, très similaire à gauche. Là aussi, dans un état stable après plusieurs doses, on ne voit pas de différence entre les patients ayant reçu l'injection dans l'un de ces trois sites. Si on étudie l'effet de baisse du glucose, eh bien, la pharmacodynamique n'était pas différente non plus. Il ressort donc de cette étude, qu'il n'y a pas de différence en ce qui concerne les concentrations d'lcodec ou l'action d'lcodec, selon qu'elle est administrée dans le bras, dans l'abdomen ou dans la cuisse. Ce qui est encore plus pratique pour les patients. Dernière question : comment doit-elle être administrée ? Quelle est la dose ? Dans les études d'lcodec chez les patients sous antidiabétiques oraux qui commençaient l'insulinothérapie, la dose d'lcodec de début était de 70 unités. Pour savoir à quoi cela correspond en dose quotidienne d'insuline basale, on divise par sept. Donc, ils ont commencé avec l'équivalent de dix unités quotidiennes. Dans ces essais, par exemple, s'ils allaient comparer avec l'insuline glargine, ils commenceraient avec 70 unités d'lcodec et 10 unités d'insuline glargine, avec une augmentation ou un titrage des doses, si nécessaire, une fois par semaine. On peut voir ce qui s'est passé dans cette étude sur des patients naïfs d'insuline, au cours des 26 semaines de l'étude. En ce qui concerne la glycémie à jeun, elle est peut-être un peu plus élevée avec lcodec au début mais pas vraiment significative d'un point de vue clinique. Mais quand on arrive à quatre semaines, en moyenne les résultats étaient très similaires. Mais la situation est différente chez les patients déjà sous insuline basale. Et voici l'étude de phase 2 qui a examiné s'il est important d'administrer une dose de charge ou non chez un patient qui prend déjà de l'insuline basale. On voit ici avec la ligne bleu foncé où la glycémie à jeun augmente initialement, il n'y a pas de dose de charge. Donc le patient arrête l'insuline basale qu'il prenait et commence la dose équivalente d'insuline hebdomadaire. On voit une légère augmentation de la glycémie à jeun. C'est à cause de la longue demi-vie, des huit jours de demi-vie de l'insuline lcodec, il faut un peu de temps pour atteindre un état stable. Ce que l'on voit avec la ligne bleu clair, c'est la glycémie à jeun avec lcodec, avec une dose de charge. Dans cette étude, elle doublait la dose d'insuline basale.

Par exemple, si un patient prenait 20 unités d'insuline basale avant de commencer l'insuline lcodec, il aurait commencé avec 20 fois 7, soit 140 unités s'il n'y avait pas de dose de charge. Dans cette étude, ce serait 20 fois 7, soit 140, fois 2, soit un total de 280 unités qui seraient utilisées pour la dose de charge. Pour les essais de phase 3, il a été décidé de donner une dose de charge unique 50 % plus élevée que la dose calculée d'après l'insuline basale antérieure. Par exemple, si un patient prenait 20 unités, la dose calculée sans dose de charge serait de 20 fois 7, soit 140, à laquelle on ajouterait 50 % en plus, soit 70 unités, pour un total de 210 unités. Donc la dose initiale d'lcodec chez un patient prenant 20 unités d'insuline basale serait de 210 unités administrées ou injectées en une fois.

La semaine suivante, la dose retomberait à ce qui avait été calculé en équivalent, si l'on veut, soit 140 unités. En ce qui concerne le titrage après la dose initiale, les essais cliniques ont fixé une cible de 80 à 130 mg par décilitre. Si le patient a atteint cette cible et que ce qui a été utilisé sont les trois glycémies avant ou la glycémie du jour du titrage et des deux jours avant le titrage, alors on obtient la glycémie à jeun à partir de la Moyenne de ces glycémies. S'il était entre 80 et 130, pas de titrage. Si la moyenne était supérieure à 130, il y aurait augmentation de l'lcodec de 20 unités. Donc pour convertir cela en équivalent quotidien, il faut diviser par sept, donc un peu moins de trois unités. Avec l'insuline glargine, les ajustements dans l'essai étaient fait par trois unités si la moyenne était supérieure à 130. En cas de glycémie inférieure à 80, dans ce cas, on a utilisé la glycémie la plus basse des trois, moins de 80, alors on diminuait l'lcodec de 20 unités. Et dans le cas de l'insuline glargine, c'était une baisse de trois unités. Je crois que c'est assez simple à comprendre comment titrer avec cet objectif, là encore, de 80 à 130 milligrammes par décilitre. Pour résumer, il y a deux insulines basales hebdomadaires actuellement en développement, l'insuline lcodec qui a terminé sa phase 3 et a été soumise à la FDA. Et l'insuline Efsitora alfa, dont les essais cliniques de phase 3 sont en cours. Les deux font baisser efficacement la glycémie, de façon comparable aux résultats des insulines basales à prise quotidienne unique, que ce soit l'insuline glargine U100 ou l'insuline dégludec. Les taux d'hypoglycémie dans les essais chez des diabétiques de type 2 étaient souvent bas et similaires entre les deux, avec seulement de légères différences sans doute pas significatives d'un point de vue clinique. D'autres effets secondaires, comme la prise

de poids, les réactions sur le site d'injection, les réactions systémiques, l'immunogénicité, étaient similaires avec les insulines à prise hebdomadaire unique, par rapport aux insulines basales à prise quotidienne unique. Il nous faut plus d'informations dans le cadre du diabète de type 1 en particulier, pour voir comment l'utiliser avec le type 1, et des données supplémentaires chez ces patients. Je pense que les données MGC nous ont rassurés, tout comme l'étude qu'on a vue avec des doses doubles et triples. Même si l'on doit toujours se soucier de l'hypoglycémie chez tout patient diabétique sous insuline, il ne semble vraiment pas avoir de risque accru avec les insulines à prise hebdomadaire unique, pour l'instant, par rapport aux insulines basales à prise quotidienne unique.

Je vous remercie de votre attention.

### [CHAPITRE 3]

#### **Dr Mathieu:**

Bonjour, je m'appelle Chantal Mathieu, et je suis endocrinologue à Louvain, en Belgique. Je vais vous présenter ma perspective Clinique sur les injections hebdomadaires d'insuline.

Voici mes informations.

En parlant à des personnes atteintes de diabète lors de leur recrutement pour des essais cliniques avec des injections hebdomadaires d'insuline, j'ai reçu des commentaires très intéressants. D'abord, il y a eu un individu avec un diabète de type 2 qui ne s'injectait pas d'insuline mais qui, lorsque je lui ai demandé : aimeriez-vous participer à un essai avec une injection hebdomadaire d'insuline, a répondu : « Bien sûr, pourquoi est-ce que vous me demandez si j'aimerais recevoir une injection par jour ou par semaine ? J'ai été encore bien plus surprise par la réaction de l'une de mes patientes que je suivais depuis longtemps. Elle s'injecte plusieurs fois par jour, elle était dans l'étude ONWARDS 4 avec Icodec une fois par semaine, et elle était dans le bras recevant l'injection hebdomadaire d'insuline.

Alors, à la fin de l'essai, elle m'en a beaucoup voulu lorsque j'ai refusé de continuer son injection hebdomadaire d'insuline. Je lui ai dit : « C'est étrange, vous vous injectez votre insuline au moment des repas, alors quelle est la différence ? C'est juste une injection d'insuline basale en plus par jour. Et elle m'a répondu : « Chaque piqûre compte, alors donnez-moi l'insuline hebdomadaire. Donc ceux qui l'utilisent l'apprécient beaucoup et à la fin de ma présentation je vous montrerai des résultats rapportés par les patients des programmes d'essais cliniques.

Chez les médecins, nutritionnistes ou éducateurs, le discours est un peu différent, et mes collègues avouent qu'ils craignent une accumulation, une hypoglycémie, ou une hypoglycémie prolongée. Un nutritionniste m'a dit qu'on allait voir un tas de prises de poids avec autant d'insuline administrée. Les soins primaires, au contraire, disent qu'ils comprennent l'intérêt pour l'insuline hebdomadaire. « Nous avons les agonistes GLP-1R en injection hebdomadaire, c'est bon ! » Donc, des points de vue très variés. Et ceci m'amène à ma perspective clinique globale. De l'insuline une fois par semaine, pour qui ? Nous savons que les personnes atteintes d'un diabète de type 2 qui ont besoin d'insuline basale pourront ainsi plus facilement commencer le traitement, mais aussi que les personnes sous injection quotidienne d'insuline basale apprécieront de passer à une injection hebdomadaire. Pour le diabète de type 2, deux études sont toujours en cours, une en phase 2, l'autre en phase 3, Efsitora et Icodec.

Il faudra aussi plus de données pour trouver les personnes atteintes d'un diabète de type 1 qui pourraient en profiter, car je pense déjà à certains profils qui pourraient bénéficier d'une dose hebdomadaire d'insuline basale. Comment commencer Icodec ? Nous avons un régime, 70 unités par semaine chez les patients naïfs d'insuline, et lorsque l'on passe d'une insuline basale déjà utilisée quotidiennement, on multiplie la dose utilisée quotidiennement par sept et on ajoute une dose de charge unique de 50 %. Pour Efsitora, on attend encore les conclusions. Les études de phase 3 sont en cours nous verrons ce qu'il en est. Comment titrer, encore Icodec, 3 mesures à jeun de l'autosurveillance glycémique puis augmenter/diminuer de 20 unités par semaine. Pour Efsitora, les données seront bientôt disponibles. Et que faire de l'insuline prandiale chez les patients sous IQM ? Pour Icodec, nous savons que l'insuline prandiale peut être réduite et que chez certains patients on pourrait même arrêter l'insuline prandiale. Pour Efsitora, les données de la phase 3 arrivent. Concernant l'hypoglycémie, pour Icodec nous savons que dans le diabète de type 2, il n'y a pas de risque accru, pas de prolongement de la durée, ni de différence de présentation, ni de réaction. Dans le diabète de type 1, l'essai en phase 3 ONWARDS 6 a montré un risque accru d'hypoglycémie pour les diabétiques de type 1.

Et pour Efsitora, la phase 2 montre des données similaires à celles obtenues pour Icodec à l'exception des données chez les diabétiques de type 1, mais nous avons besoin de plus de données de la phase 3. Je n'ai pas montré les données sur le poids. La prise de poids n'était pas différente entre l'insuline hebdomadaire et l'insuline basale quotidienne. Mais au final, la question importante est : que pensent les diabétiques de l'injection hebdomadaire d'insuline ? L'apprécient-ils ? Heureusement, beaucoup d'études menées ont inclus des résultats rapportés par les patients. Ici, j'ai donc pris les données de l'étude ONWARDS 2, où ils ont utilisé des patients déjà sous insuline basale et les ont passé à Icodec ou à Degludec, et comme vous pouvez le voir, la satisfaction à l'égard du traitement est

plus élevée avec Icodec une fois par semaine qu'avec Degludec. D'autres RRP montrent la même augmentation de la satisfaction chez ceux utilisant l'injection hebdomadaire d'insuline basale. Enfin, toutes les questions n'ont pas encore de réponse, beaucoup de questions restent en suspens, notamment : Que se passe-t-il avec l'activité physique ? Que se passe-t-il avec les maladies intercurrentes ? Que se passe-t-il avec le jeun ? Que se passe-t-il en cas d'hospitalisation ? Donc les études se poursuivent, pour Efsitora comme je l'ai déjà mentionné, mais aussi pour Icodec, afin de répondre à ces questions importantes. Aussi, comment pourrait-on revenir à une injection quotidienne d'insuline basale si nécessaire ? Ou comment pourra-t-on passer d'Icodec à Efsitora et inversement ? Que faire avec les femmes enceintes ? Que faire avec les enfants ? Que faire avec les personnes âgées ?

Pour qui la possibilité d'une injection hebdomadaire d'insuline peut être très séduisante si elle doit être administrée par une tierce personne. Donc, un dernier point que je souhaite souligner c'est qu'il faudra beaucoup communiquer, beaucoup éduquer, pas seulement les endocrinologues, mais aussi les généralistes, le personnel soignant, les éducateurs en diabète, les nutritionnistes, les chirurgiens, les internistes, les pédiatres, et bien sûr, ceux qui utilisent l'insuline une fois par semaine. Voilà donc ma conclusion : je crois que ces produits ont de l'avenir, mais la recherche doit se poursuivre pour nous guider, nous cliniciens, dans l'utilisation de ces produits.

Merci.

#### [CHAPITRE 4]

##### **Dr Goldenberg:**

Bonjour, je suis le Dr Ron Goldenberg, endocrinologue à Toronto, au Canada, au sein du groupe Diabète et endocrinologie de LMC. Je vais consulter ma boule de cristal comme vous le voyez sur la diapo, à propos de l'insuline hebdomadaire et jeter un œil aux perspectives futures pour l'insuline à action ultra-longue.

Voici mes informations.

Les objectifs de cette session sont de connaître la progression de l'incroyable innovation en matière d'insuline basale, y compris les options hebdomadaires à venir ; d'envisager l'impact potentiel des données cliniques sur la prescription de l'insuline basale hebdomadaire une fois qu'elle sera disponible en Clinique puis d'avoir un petit aperçu de l'avenir d'une association à ratio fixe d'insuline basale hebdomadaire et d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 hebdomadaire.

L'histoire de l'innovation en matière d'insuline basale est incroyable. On a commencé avec la NPH il y a plusieurs décennies – elle a une demi-vie relativement courte de 5 à 10 heures – et au fil des ans, les améliorations n'ont pas cessé, augmentant la durée d'action des insulines basales, des analogues de première génération, qui ont une demi-vie d'environ une demi-journée, aux analogues de deuxième génération avec une demi-vie d'environ une journée. À présent, l'avenir est vraiment prometteur, et d'ici 2020... d'ici 2024, on espère avoir accès à l'insuline hebdomadaire Icodec, qui a une demi-vie d'environ huit jours et environ un an plus tard, vers 2025 si tout va bien, nous aurons accès à l'insuline Efsitora, qui a une demi-vie encore plus longue de 17 jours.

Alors la question que je pose, concernant l'avenir de ces options hebdomadaires est : l'insuline hebdomadaire est-elle prête à être distribuée ? A-t-on suffisamment de données pour pouvoir utiliser ces molécules à bon escient et en toute sécurité en clinique ? Je vais utiliser l'analogie de la circulation, des feux de circulation pour analyser ceci. Le feu vert, c'est quand les données sont impressionnantes et prometteuses pour nous, les cliniciens. Le feu orange signifie qu'il nous faudrait être prudents ou qu'on a besoin de plus d'informations. Un feu rouge voudrait dire que pour l'instant nous ne sommes pas prêts à l'utiliser pour quelque raison que ce soit en clinique. Commençons alors par le feu vert, j'espère vous convaincre que les données d'efficacité et de sécurité pour le diabète de type 2 sont convaincantes et que les questions d'inertie thérapeutique, d'adhésion et de satisfaction du traitement seront aussi prometteuses à l'avenir concernant les insulines basales hebdomadaires. Commençons par les données d'efficacité et de sécurité pour le diabète de type 2. Le programme de phase 3 de l'insuline Icodec est maintenant terminé, et sur cette diapo, vous voyez les trois essais, appelés ONWARDS 1, 3 et 5, qui ont été menés chez des patients naïfs d'insuline diabétiques de type 2. La conclusion à tirer de ces trois essais, c'est que tous ont montré leur supériorité glycémique par rapport à un produit quotidien et au total, le taux d'hypoglycémie de niveau 2 ou 3 a été incroyablement bas. Donc, globalement, dans le programme de phase 3 pour les patients naïfs d'insuline, on note une efficacité supérieure et un bon profil de sécurité.

Donc, je crois que quand le produit sera disponible en clinique, une option hebdomadaire serait intéressante pour des patients naïfs d'insuline diabétiques de type 2. Il y a aussi deux études réalisées chez des patients diabétiques de type 2 déjà traités avec de l'insuline basale, montrées ici comme essais ONWARDS 2 et ONWARDS 4. Dans ces études, on voit soit la supériorité soit la non-infériorité en termes d'efficacité glycémique et aucun problème statistiquement significatif concernant l'hypoglycémie de niveau 2 ou 3. On a aussi des données MGC pour ces trois études-ci ; ONWARDS 1, ONWARDS 2 et ONWARDS 4. Et vous voyez par rapport aux options basales quotidiennes, les données MGC sont plutôt prometteuses, pour ONWARDS 1, la durée et la plage étaient supérieures par

rapport au produit basal quotidien et on voit partout des taux très bas de durée sous la plage prévue. Donc dans l'ensemble, les essais de phase 3 de l'insuline Icodec sur le diabète de type 2 suggèrent d'excellentes données d'efficacité et de sécurité.

De plus, certains cliniciens peuvent avoir peur qu'avec une durée d'action aussi longue de l'insuline basale, il y ait le risque d'une hypoglycémie très prolongée si elle se produisait, et à la réunion de l'American Diabetes Association, il a été mentionné que la durée d'hypoglycémie est similaire avec l'insuline Icodec par rapport aux produits quotidiens. Donc je ne crois pas qu'il faille craindre que l'hypoglycémie dure plus longtemps qu'avec une option basale quotidienne.

Voyez ici les données de phase 2 de l'insuline Efsitora chez des patients naïfs d'insuline où il n'y avait pas d'infériorité pour la glycémie et aucun signe préoccupant d'hypoglycémie. Dans l'étude de phase 2 de passage à Efsitora en basal, là non plus pas d'infériorité par rapport à l'insuline Degludec et potentiellement des taux plus faibles d'hypoglycémie mais ceci doit être avancé prudemment car le glucose à jeun cible était beaucoup plus élevé en termes de sécurité dans ce premier essai pour l'option hebdomadaire. Mais aucune préoccupation de sécurité. Même si les données de phase 2 sont très encourageantes, il faudra la confirmation des données de phase 3, mais je suis sûr que les données pour le diabète de type 2 pour ces insulines hebdomadaires sont très prometteuses. Le programme de phase 3 d'Efsitora est en cours, deux essais chez les patients naïfs d'insuline, QWINT 1 et QWINT 2, et deux essais chez les patients prenant déjà de l'insuline, QWINT 3 et QWINT 4.

Qu'en est-il de l'inertie thérapeutique ? On peut penser qu'avec une option hebdomadaire les cliniciens convaincraient plus facilement les patients diabétiques de type 2 à passer à une injection hebdomadaire plutôt que quotidienne. La question de l'inertie thérapeutique est importante car même en cas de mauvaise glycémie, la prise d'insuline est souvent retardée : environ 30 % des patients refusent l'insuline et seulement 38 % parmi eux l'adoptent ensuite, souvent avec un retard moyen de prise d'insuline supérieur à deux ans. Enfin, l'augmentation de la dose d'insuline basale est souvent très lente et insuffisante en clinique. Notons que dans les essais pour Icodec et Efsitora menés chez des patients naïfs d'insuline, la durée moyenne du diabète était d'environ 11 à 12 ans, ce qui suggère qu'il y a beaucoup de patients avec un diabète ancien mal contrôlé et je crois que si on leur proposait de l'insuline hebdomadaire plutôt que quotidienne, cela les encouragerait à adopter l'insulinothérapie. Aussi, la disponibilité d'une application de dosage pourrait aider contre l'inertie concernant le titrage approprié et agressif de l'insuline.

Qu'en est-il de l'adhésion ? Nous savons des études sur l'agoniste des récepteurs du GLP-1 que les patients préfèrent une injection hebdomadaire à une injection quotidienne. Et nous avons appris de l'essai ONWARDS 5, présenté à la réunion de l'ADA, que le score TRIM-D en matière d'observance est significativement plus élevé à la semaine 52 avec Icodec en dose hebdomadaire qu'avec des analogues quotidiens. Et TRIM-D est un indicateur reconnu pour évaluer l'observance dans un essai clinique. Qu'en est-il de la satisfaction du traitement ? On pensait que les patients apprécieraient une option hebdomadaire, mais les données sont à présent disponibles et voici la satisfaction à l'égard du traitement avec l'insuline Icodec par rapport aux produits de comparaison dans ONWARDS 2 sur la gauche de la diapo et ONWARDS 5 sur la droite. Pour faire simple ici, il y a une hausse statistiquement significative par rapport au score de base dans le score total de satisfaction envers le traitement en faveur de l'Icodec hebdomadaire par rapport aux produits quotidiens. Ceci m'indique que nos patients en clinique apprécieraient de se voir prescrire l'insuline hebdomadaire. Mais il existe des préoccupations potentielles avec une option hebdomadaire, comme nous allons le voir. Passons en revue quelques-uns de ces problèmes, comme la peur des doses très élevées. Comme vous recevez en une injection la totalité de votre dose pour la semaine, de nombreux patients vont recevoir des doses très élevées d'insuline hebdomadaire. Voici donc le type de conversation auquel les prestataires de soins de santé peuvent s'attendre. Un patient peut déclarer : « J'aime beaucoup cette insuline hebdomadaire, docteur, mais cela m'inquiète, car je prends 350 unités par semaine et c'est m'injecter une énorme quantité. » Alors préparez-vous à y répondre comme suit : Vous devez absolument savoir que 350 unités d'insuline hebdomadaire comme Icodec, c'est en fait l'équivalent de 50 unités une fois par jour. Donc, mis en perspective, ce nombre élevé ne fait plus peur. Et comme l'insuline Icodec est sept fois plus concentrée, avec 700 unités par ml, le volume que vous injectez avec 350 unités est en fait le même que pour 50 unités d'insuline.

Il va donc falloir un peu de formation du personnel soignant mais je crois que ce ne sera pas un problème. Que dire de la complexité ? Car le dosage initial et le titrage peuvent sembler un peu complexe et c'est actuellement le cas mais cela peut être simplifié. Il faut connaître la dose initiale d'insuline puis l'algorithme de titrage que vous soyez naïf d'insuline ou que vous remplaciez l'insuline basale ; comme on le voit en haut de cette diapo pour l'insuline Icodec, les patients naïfs d'insuline reçoivent 70 unités à la première piqûre puis vous augmentez d'environ 20 unités en plus si nécessaire pour obtenir une meilleure glycémie. Il doit aussi y avoir une dose de départ, dans les essais avec Icodec, lorsqu'ils remplaçaient une dose basale quotidienne, la dose initiale était de 10,5 fois la dose basale quotidienne. Je pense simplifier cela et dire aux patients de prendre 10 fois leur dose basale quotidienne, soit, pour 40 unités, une dose initiale de 400 unités, par exemple. En semaine 2, ils prennent sept fois leur dose quotidienne habituelle puis ils augmentent de 20 unités par jour.

Donc c'est un peu compliqué mais comme toute nouveauté en médecine, la formation et la connaissance des protocoles seront

importantes. Je crois que des applis guides de dosage et des stylos connectés, comme on en voit ici, peuvent aider à réduire la complexité pour les patients. Enfin, il existe des cas particuliers que l'on va voir qui peuvent être problématiques pour l'insuline à action ultra-longue et il faut poursuivre les recherches pour les situations qui augmentent le risque d'hypoglycémie. Par exemple, en cas d'activité physique soudaine, y a-t-il un risque d'hypoglycémie ? Et en cas de maladie aiguë avec apport calorique réduit ? Ou si un patient est hospitalisé pour une chirurgie ou pour une procédure clinique ? Il nous faut des réponses à toutes ces questions. Heureusement, il y a un essai sur [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), avec l'insuline Efsitora, qui étudie la gravité de l'hypoglycémie dans des conditions de risque accru d'hypoglycémie. Ceci devrait nous donner des réponses sur ce qui se passe si vous faites du sport ou en cas de réduction brusque de votre alimentation par un jeun par exemple. Nous attendons donc cette étude avec beaucoup d'intérêt. Enfin, comme toute nouvelle thérapie mise sur le marché, le coût et l'accès peuvent être problématiques, c'est pour cela que je les ai mis au niveau du feu orange dans notre analogie Le Dr Banting se retournerait dans sa tombe s'il savait le prix de l'insuline de nos jours ; il aurait dit : « L'insuline ne m'appartient pas, elle appartient en fait au monde » peu après avoir découvert, avec ses collègues, l'insuline, il y a plus de 100 ans. Le coût et l'accessibilité sont donc un point épineux. Cela s'améliore aux États-Unis et ailleurs dans le monde avec les tiers-payants et les programmes d'aide, mais l'insuline hebdomadaire sera-t-elle accessible et peu coûteuse, c'est une question à laquelle il faut vraiment répondre. Enfin, j'aimerais aborder ce qui correspond au feu rouge pour moi actuellement car j'estime qu'on a besoin de plus d'informations. Il s'agit des données d'efficacité et de sécurité connues pour l'instant avec le diabète de type 1. Nous avons le résumé des données d'ONWARDS 6 qui est l'essai d'Icodec pour le diabète de type 1. La baisse du taux d'A1c était semblable à celle du produit de comparaison quotidien mais il y avait plus d'hypoglycémie. Ceci n'a pas encore été présenté ni publié, et il va falloir quelques explications concernant le fait qu'il y avait plus d'hypoglycémie. Mais je crois qu'ici, outre l'hypoglycémie dans cet essai, les autres contraintes pour le diabète de type 1, seront le fait que le patient doit quand même s'injecter son bolus d'insuline trois fois par jour et je crois que beaucoup de diabétiques de type 1 aiment pouvoir ajuster leur insuline basale plus fréquemment qu'une seule fois par semaine. Pour moi, c'est un feu rouge tant qu'on n'a pas plus d'informations, susceptibles de faire changer les choses. Pour l'instant, je crois que les données exigent plus d'infos pour le diabète de type 1.

Et si l'étude en phase 2 avec Efsitora et le diabète de type 1 a l'air prometteuse en termes de sécurité, il faut encore attendre les essais de phase 3 avec l'insuline Efsitora : c'est l'essai QWINT 5 ici. Voilà donc le résumé de la réponse à « l'insuline hebdomadaire est-elle prête à être distribuée ? ». Si l'on regarde l'ensemble des preuves, pour les diabétiques de type 2, une fois autorisée, l'insuline hebdomadaire sera une solution pour les patients naïfs d'insuline et aussi pour ceux qui apprécient le côté pratique d'une injection hebdomadaire et décideront de remplacer leur dose basale quotidienne par une injection hebdomadaire. Avant de conclure, j'aimerais jeter un bref coup d'œil à l'avenir et parler des avantages de l'association d'une insuline basale hebdomadaire à un agoniste des récepteurs du GLP-1 hebdomadaire. Cela est plus logique en termes d'efficacité, l'association des deux étant meilleure que chacun seul, mais aussi en termes d'effets secondaires, le fait de prendre le produit GLP-1 réduisant le gain de poids dû à l'insuline ainsi que l'hypoglycémie, mais aussi, en raison du titrage lent lié à l'insuline, les nausées pouvant être moindres par rapport à GLP-1 pris seul. Il semble alors parfaitement logique d'étudier la possibilité d'une association à ratio fixe d'une insuline hebdomadaire à un GLP-1 hebdomadaire. Un produit appelé IcoSema est en cours de développement d'une association à ratio fixe de 350 unités d'Icodec avec 1 milligramme de sémaglutide. Cette molécule est en cours d'étude en phase 3, un programme appelé programme combiné, trois différentes études soit sur des patients traités à l'insuline basale soit sur des patients déjà sous GLP-1, et normalement en 2023 ou 2024, nous aurons les résultats du programme IcoSema de phase 3. Pour revenir sur ce dont nous avons parlé et les perspectives pour ces insulines basales à action ultra-longue, je pense qu'elles devraient être disponibles vers 2024 ou 2025, pour que nous, les cliniciens, puissions les utiliser pour le diabète de type 2 comme insuline basale ou à la place des doses basales quotidiennes. Il faut poursuivre les recherches pour résoudre certains problèmes comme en cas d'activité physique ou d'apport calorique réduit et plus d'informations sont requises pour le diabète de type 1. Ensuite, je crois qu'une association à ratio fixe serait pratique pour administrer un agoniste des récepteurs du GLP-1 hebdomadaire avec une insuline basale hebdomadaire.

Merci pour votre attention.

### [CHAPITRE 5]

#### Patient:

Bonjour, je m'appelle Saul et j'habite à Aalborg, quatrième ville du Danemark, en Europe du Nord, depuis 30 ans. Je vis seul depuis le décès de ma femme, il y a trois ans. J'ai deux enfants, une fille et un garçon, de 43 et 37 ans. Ma fille vit aussi à Aalborg, près d'ici et mon fils vit à Copenhague, et j'ai quatre petits-enfants. Je suis retraité, mais avant, j'ai travaillé dans le service financier de petites et moyennes entreprises comme responsable financier, contrôleur financier et directeur financier. J'ai donc toujours mené une vie plutôt sédentaire sans beaucoup d'activité physique au quotidien. Et à cause d'une blessure au genou dans ma jeunesse, je n'ai pas fait beaucoup de sport dans mon temps libre non plus.

On m'a diagnostiqué un diabète de type 2 chez le médecin en 1994 et les deux premières années, mon seul traitement a été un

changement de régime et de la marche deux à trois fois par semaine. À la même époque on m'a aussi diagnostiqué une hypertension artérielle et un cholestérol élevé, pour lesquels j'ai reçu un traitement à base de cachets. De plus, j'ai un problème aux reins pour lequel je ne reçois aucun traitement actuellement. À partir de 1996, j'ai commencé un traitement pour mon diabète, avec des cachets. La quantité et la marque des cachets ont varié selon les années. Après quelque temps, j'ai vu que je ne tolérais pas l'un des cachets et j'ai dû changer de produit. Une fois, on m'a diagnostiqué un infarctus mais ce n'en était pas un, c'est que je ne supportais pas un de mes cachets. Lorsque j'ai commencé le traitement avec des cachets, la prise en charge de [inaudible] mon diabète a été transférée de mon généraliste au service d'endocrinologie de l'hôpital local, avec des visites tous les six mois.

Vers 2015, j'ai commencé un traitement de mon diabète à base d'insuline. Avant de m'injecter moi-même l'insuline, une infirmière m'a enseigné comment faire, à quoi faire attention quand on prend de l'insuline, les signes auxquels je dois être sensible lorsque je mesure ma glycémie et que faire si ma glycémie tombe très bas. Quels fruits avoir dans la cuisine et les jus de fruits pour aider contre l'hypoglycémie. Ma femme m'a aidé quand j'ai dû apprendre tout cela, elle m'a aidé si j'avais des questions ou des doutes. Ma femme était infirmière, alors c'était très pratique au début quand tout était nouveau. J'ai pris différents types d'insuline suivant les réglementations des d'une insuline bon marché à ce qui est à présent une insuline à action prolongée une fois par jour.

Je prends actuellement mon insuline à action prolongée le matin et je mesure ma glycémie trois fois par jour avant les repas ; matin, midi et soir. Pour le moment, cela me convient, je dois juste emporter quelque chose à manger si je ne respecte pas mes horaires habituels de repas. Par exemple, si je joue au golf du matin jusqu'à l'après-midi, je dois emporter quelque chose à manger pour éviter que ma glycémie ne tombe trop bas. Je suis satisfait de mon traitement pour le diabète avec l'insuline à action prolongée et je suis heureux de ne pas être sous insuline à action rapide où il faut s'injecter avant chaque repas. Je trouve intéressant que des études cherchent à améliorer le traitement du diabète de type 2 avec l'insuline à action ultra-longue et je suis sûr que je l'adopterai si elle est proposée au Danemark. Je vois des avantages pour moi, en tant que patient, à adopter l'insuline à action ultra-longue car je pense que ma glycémie serait plus stable entre les injections d'insuline à action ultra-longue, ce qui pourrait signifier moins de mesures de ma glycémie.

Par exemple, il serait peut-être possible de prendre la mesure trois fois par jour, au début et à la fin de la période entre deux injections d'insuline à action ultra-longue, et seulement une à deux fois par jour au milieu de la période. Cela voudrait aussi dire que je n'ai pas besoin de consacrer 5 à 10 minutes tous les matins à mesurer ma glycémie et à m'injecter de l'insuline. Cela faciliterait aussi mon quotidien. Les piqûres ne sont pas un problème, mais c'est toujours un peu ennuyeux de devoir s'injecter tous les matins et passer à une piqûre par semaine faciliterait mon quotidien. Moins d'insuline à emporter en voyage, et ce serait plus simple pour trouver un réfrigérateur où conserver l'insuline au froid en déplacement. Je crois qu'il sera aussi plus facile de voyager sans avoir à transporter autant d'aiguilles à insuline et de matériel de test, et si je pars moins d'une semaine, je n'aurai rien à emporter ce qui me facilitera énormément la vie au quotidien. Quand je vais voir mon fils à Copenhague, je n'ai pas besoin d'emporter de l'insuline si je n'y vais que pour deux jours et je serais plus libre si je n'avais pas à me soucier de mon diabète et de ma glycémie en permanence. Le risque de devoir trouver un médicament de remplacement pendant un voyage serait réduit si je n'avais pas besoin d'autant d'insuline, d'aiguilles et de matériel de test quand je voyage. J'imagine qu'il faudrait que je continue à emmener des fruits ou des barres énergétiques quand je joue au golf ou que je navigue, mais comme précaution au cas où il y aurait un problème et que je fais une hypoglycémie, et pas autant qu'aujourd'hui où j'ai toujours un sandwich ou deux avec moi sur le parcours de golf.

Même si je n'ai jamais participé à un essai clinique, je suis content de voir que des chercheurs pensent à améliorer notre quotidien à nous, les diabétiques. La qualité de vie est importante et c'est parfois difficile quand on doit toujours penser à notre maladie. Je ne suis pas sûr que j'aurais été volontaire pour un essai clinique s'il avait été mené au Danemark, mais j'aimerais beaucoup en parler avec mon médecin pour qu'on prévoie de tester le médicament ou de le prendre après son autorisation en Europe. J'ai hâte d'avoir l'opportunité d'être un des premiers patients au Danemark à prendre de l'insuline à action ultra-longue, surtout pour améliorer ma qualité de vie.

Je ne peux pas imaginer ce que j'aurais ressenti si on m'avait diagnostiqué un diabète de type 2 et qu'on m'avait proposé une insuline à action prolongée dès le départ. Je n'aurais pas eu à subir toutes les aléas de l'ajustement de mon médicament et de l'accoutumance à l'insuline comme je l'ai fait il y a toutes ces années. La vie serait plus simple dès le début, pas comme je l'ai vécue. Je suis ravi que les résultats des essais cliniques présentés ici aujourd'hui soient positifs et offrent une nouvelle possibilité de traitement dans un avenir proche. Je pense qu'avec de tels résultats cela ne saurait tarder. Je serais vraiment content qu'il soit également autorisé pour les patients au Danemark et en Europe. Je ne connais pas beaucoup de diabétiques parmi mes proches. Je n'ai pas l'habitude de discuter avec d'autres diabétiques, je ne parle de cela qu'avec mon infirmière et mes médecins. Mais si je connaissais plus de diabétiques, je n'hésiterais pas à leur parler de cette innovation et des avantages que je vois à s'injecter de l'insuline une seule fois par semaine.