

Effet du dulaglutide en une prise hebdomadaire selon la fonction β-cellulaire initiale dans le programme AWARD

Chantal Mathieu¹, Fady T. Botros², Vivian Thieu², Nan Jia², Nan Zhang², Luis-Emilio Garcia-Perez², Anne Dib (Présentateur non-auteur)³

¹KU Leuven, Louvain, Belgique ; ²Lilly Diabetes, Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, États-Unis ; ³Lilly Diabetes, Eli Lilly and Company, Neuilly-sur-Seine, France

ABSTRACT

L'agoniste du récepteur du GLP-1 hebdomadaire dulaglutide (DU) a démontré une réduction significative de l'HbA1c et un potentiel pour perte de poids dans le diabète de type 2 (études AWARD). Cette analyse *post-hoc* combinée en sous-groupes a évalué les effets de DU selon la fonction β-cellulaire (estimée par HOMA-2%B) à baseline.

Catégorisation en trois sous-groupes (tertiles faible, modéré, élevé) d'HOMA-2%B à baseline. Pour calculer l'HOMA-2%B le peptide C à jeun était disponible pour AWARD-1, -3 et -6 (faible, n=440 ; modéré, n=459 ; élevé, n=447), et l'insuline à jeun pour AWARD-1, -3 et -5 (faible, n=495 ; modéré, n=510 ; élevé, n=496).

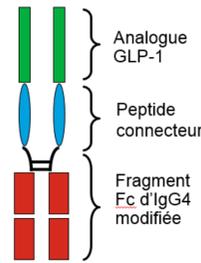
A baseline, âge 54-57 ans, durée du diabète 3-9 ans, HbA1c 7,6-8,2% et IMC 31-34 kg/m². Le peptide C et l'insuline à jeun étaient généralement plus faibles chez les patients avec HOMA-2%B plus faible à la baseline tandis que la glycémie à jeun, l'HbA1c et la durée du diabète étaient généralement plus élevées, par rapport aux patients avec HOMA-2%B plus élevé. À la semaine 26, la variation de l'HbA1c était plus grande dans les sous-groupes HOMA-2%B plus élevés (sous-groupe peptide C, -1,18% ; sous-groupe insuline, -1,09%) que dans les sous-groupes HOMA-2%B plus faibles (sous-groupe peptide C, -1,00% ; sous-groupe insuline, -0,98%). Cependant, ces différences étaient petites et leur impact clinique limité.

Les patients traités par DU présentent des réductions du taux d'HbA1c cliniquement pertinentes, indépendamment de la fonction initiale estimée des cellules-β.

CONTEXTE

Figure 1. Représentation schématique de la structure du dulaglutide

- Le dulaglutide est une protéine de fusion recombinante GLP-1 Fc, constituée de deux chaînes identiques liées par des ponts disulfures. Chacune comprend un analogue du peptide GLP-1 humain lié de manière covalente par un petit peptide de liaison à un variant du domaine Fc de chaîne lourde d'immunoglobuline humaine G4 (IgG4).^{1,2} Il est approuvé dans le traitement du diabète de type 2. Ses caractéristiques principales sont :
 - Demi-vie plasmatique prolongée (~5 jours)^{3,4}
 - Clairance rénale minimale
 - Faible potentiel immunogène
 - Administration hebdomadaire
 - Solution injectable sans nécessité de reconstitution



- Le dulaglutide a été évalué dans le programme d'essais cliniques AWARD (Assessment of Weekly Administration of LY2189265 [dulaglutide] in Diabetes) chez des patients adultes présentant un diabète de type 2 (DT2)
- Le dulaglutide a montré une amélioration significative du contrôle glycémique (réduction d'HbA1c, pourcentages de patients atteignant un taux d'HbA1c <7%, et réductions des glycémies à jeun et postprandiales), et un potentiel de perte pondérale avec un profil de tolérance acceptable, similaire à celui de la classe des GLP-1 RA⁵⁻¹¹

Table 1. Vue d'ensemble des études AWARD analysées

Étude	Traitement de fond	Évaluation principale	Variation d'HbA1c à l'évaluation principale ^a	
			DU 1,5 mg	DU 0,75 mg
AWARD-3 vs. Metformine ^b	Aucun	26 semaines	Supérieure	Supérieure
AWARD-5 vs. Sitagliptine 100 mg	Metformine	52 semaines	Supérieure	Supérieure
AWARD-6 vs. Liraglutide 1,8 mg	Metformine	26 semaines	Non-inférieure	Non étudiée
AWARD-1 vs. Exénatide 10 mcg BID	Metformine + pioglitazone	26 semaines	Supérieure	Supérieure

Les études sont classées selon le traitement de fond. DU=dulaglutide ; BID=2x/jour ; ^aNon-infériorité et supériorité sont par comparaison au comparateur actif de la variation de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale ; ^bLes patients recevaient 1500 à 2000 mg/jour en fonction de la tolérance

OBJECTIF

Évaluer les effets du dulaglutide selon la fonction β-cellulaire initiale (estimée par HOMA-2%B) dans le programme d'essais cliniques AWARD

MÉTHODES

- L'analyse *post-hoc* a été réalisée sur les études AWARD-1, 3, 5 et 6 à 26 semaines, temps d'évaluation commun à toutes les études AWARD analysées
- Les patients ont été répartis en 3 sous-groupes définis par tertiles (faible, modéré, élevé) selon la fonction β-cellulaire initiale estimée par HOMA-2%B (HOMA-2%B peptide C pour AWARD-1, 3 et 6, et HOMA-2%B insuline pour AWARD-1, 3 et 5)
- Les variations d'HbA1c depuis la baseline ont été analysées sur les données poolées des 3 études pour chaque dose de dulaglutide. Les analyses ont été réalisées à l'aide d'un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) avec LOCF, avec ajustement sur les valeurs d'HbA1c à baseline, le pays, le traitement, le groupe HOMA-2%B, et le groupe HOMA-2%B par interaction de traitement comme covariables
- Les variations d'HbA1c et de poids depuis la baseline ont également été analysées dans chaque étude. Les analyses ont été effectuées par une ANCOVA avec LOCF, ajustée sur le pays, le traitement, le groupe HOMA-2%B, et le groupe HOMA-2%B par interaction de traitement et, le cas échéant, des facteurs de stratification spécifiques à l'étude
- Compte tenu de l'effet confondant des traitements de fond sur le poids et les hypoglycémies dans les études, ces paramètres n'ont pas été agrégés

RÉSULTATS

Table 2. Caractéristiques démographiques et à baseline en fonction des tertiles HOMA-2%B

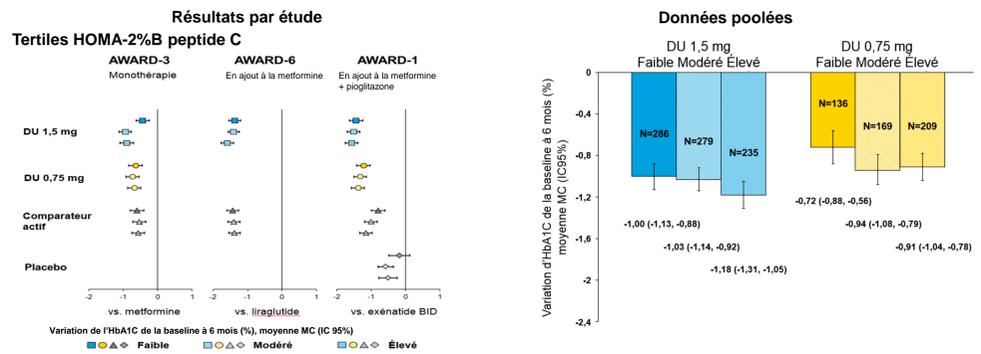
Études	HOMA-2%B peptide C (ITT)	N	Sexe (%)		Age (années)	Poids (kg)	IMC (kg/m ²)	Durée du diabète (années)	HbA1c baseline (%)	GàJ (mg/dL)
			Homme	Femme						
			AWARD-3	Faible						
	Modéré	266	47,0	53,0	55,9 (10,8)	92,1 (17,7)	33,1 (5,4)	2,7 (1,7)	7,5 (0,8)	155,5 (34,6)
	Élevé	256	36,7	63,3	56,8 (10,1)	96,9 (19,0)	35,2 (5,6)	2,4 (2,0)	7,1 (0,6)	130,2 (23,8)
AWARD-6	Faible	190	53,2	46,8	56,6 (9,6)	89,5 (17,6)	32,1 (5,1)	7,9 (5,6)	8,5 (0,8)	198,2 (41,7)
	Modéré	198	46,5	53,5	56,9 (9,4)	94,7 (18,2)	33,4 (4,8)	7,2 (5,6)	7,9 (0,7)	163,2 (24,2)
	Élevé	193	44,6	55,4	56,3 (9,7)	98,1 (19,2)	35,2 (5,1)	6,3 (4,7)	7,7 (0,6)	135,7 (22,6)
AWARD-1	Faible	311	63,7	36,3	55,8 (10,0)	91,0 (18,6)	31,4 (5,3)	10,5 (6,5)	9,2 (1,3)	210,6 (53,7)
	Modéré	322	59,0	41,0	56,8 (9,6)	97,8 (20,1)	33,5 (5,4)	8,9 (5,2)	7,8 (1,0)	153,0 (33,4)
	Élevé	312	52,2	47,8	54,4 (9,8)	99,6 (19,0)	34,5 (5,0)	7,1 (4,6)	7,2 (0,6)	122,5 (22,4)
Données poolées	Faible	440	56,4	43,6	55,7 (9,6)	90,6 (18,5)	31,7 (5,1)	7,7 (6,0)	8,7 (1,1)	203,3 (49,9)
	Modéré	459	50,5	49,5	56,4 (10,2)	94,7 (19,5)	33,4 (5,4)	5,9 (5,2)	7,7 (0,9)	158,0 (34,7)
	Élevé	447	44,1	55,9	55,8 (9,9)	97,1 (19,3)	34,7 (5,5)	4,6 (4,1)	7,2 (0,7)	127,2 (23,5)

Tertiles HOMA-2%B insuline

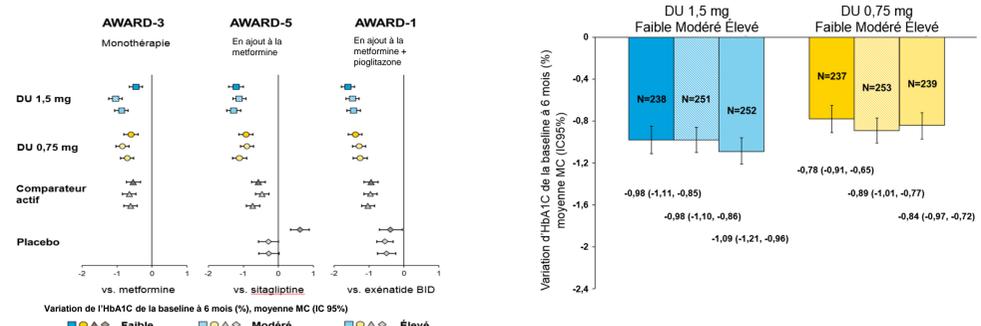
Études	HOMA-2%B insuline	N (ITT)	Sexe (%)		Age (années)	Poids (kg)	IMC (kg/m ²)	Durée du diabète (années)	HbA1c baseline (%)	GàJ (mg/dL)
			Homme	Femme						
AWARD-3	Faible	240	47,1	52,9	55,2 (10,5)	89,9 (21,0)	31,8 (5,2)	2,9 (1,7)	8,2 (0,9)	199,7 (47,1)
	Modéré	248	49,2	50,8	55,7 (10,4)	91,3 (17,0)	32,7 (5,3)	2,5 (1,7)	7,4 (0,7)	153,9 (31,1)
	Élevé	241	33,2	66,8	56,1 (10,0)	95,5 (18,7)	35,1 (5,6)	2,5 (2,1)	7,2 (0,7)	129,8 (23,7)
AWARD-5	Faible	278	48,6	51,4	55,8 (9,4)	84,0 (15,6)	30,2 (4,1)	8,6 (5,4)	8,9 (1,1)	221,7 (57,1)
	Modéré	288	50,0	50,0	54,2 (10,0)	84,7 (17,6)	30,6 (4,3)	6,9 (4,5)	7,9 (0,8)	162,8 (32,1)
	Élevé	280	43,6	56,4	52,4 (9,5)	88,7 (17,3)	32,2 (4,2)	5,3 (4,4)	7,5 (0,8)	135,3 (24,0)
AWARD-1	Faible	302	64,2	35,8	56,6 (9,6)	92,1 (19,4)	31,6 (5,4)	10,5 (6,4)	9,2 (1,3)	212,3 (53,8)
	Modéré	311	53,7	46,3	56,0 (10,0)	96,4 (18,6)	33,5 (5,2)	8,6 (5,1)	7,7 (0,9)	149,3 (34,4)
	Élevé	304	55,3	44,7	54,1 (9,8)	101,1 (19,5)	34,9 (4,9)	6,9 (4,5)	7,3 (0,7)	124,8 (24,0)
Données poolées	Faible	495	52,7	47,3	56,3 (9,6)	88,4 (19,1)	31,1 (5,0)	8,1 (5,8)	8,8 (1,2)	210,7 (54,8)
	Modéré	510	51,4	48,6	55,3 (10,3)	91,1 (19,0)	32,3 (5,2)	6,0 (4,6)	7,7 (0,8)	155,9 (33,8)
	Élevé	496	43,1	56,9	53,9 (9,8)	95,0 (19,1)	34,2 (5,2)	4,4 (4,0)	7,3 (0,7)	128,9 (23,3)

Les données sont présentées en moyenne (DS) sauf indiqué ; DS=déviatoin standard
ITT=intention de traiter ; IMC=indice de masse corporelle ; GàJ=glycémie à jeun

Figure 2. Les patients ont présenté une réduction de l'HbA1c cliniquement similaire indépendamment des tertiles HOMA-2%B



Tertiles HOMA-2%B insuline



Les données présentées sont les moyennes des moindres carrés (MC) (IC 95%), ITT, ANCOVA avec analyse LOCF (dernière observation rapportée). BID=2x/jour ; DU=dulaglutide.

Table 3. Les patients ont démontré des variations de poids similaires indépendamment des tertiles HOMA-2%B

Études	HOMA-2%B peptide C	Variation du poids depuis la baseline (kg)			
		DU 1,5 mg	DU 0,75 mg	Comparateur actif	Placebo
AWARD-3 vs. Metformine	Faible	-1,86 (-2,64, -1,08)	-1,03 (-1,81, -0,26)	-2,27 (-3,08, -1,45)	-
	Modéré	-2,69 (-3,41, -1,97)	-1,48 (-2,26, -0,71)	-2,06 (-2,82, -1,30)	-
	Élevé	-2,15 (-2,97, -1,34)	-1,32 (-2,06, -0,57)	-2,24 (-2,98, -1,50)	-
AWARD-6 vs. Liraglutide	Faible	-2,89 (-3,60, -2,18)	-	-3,35 (-4,05, -2,64)	-
	Modéré	-3,11 (-3,80, -2,43)	-	-3,58 (-4,33, -2,82)	-
	Élevé	-2,46 (-3,26, -1,67)	-	-3,75 (-4,48, -3,01)	-
AWARD-1 vs. Exénatide BID	Faible	-1,36 (-2,24, -0,47)	-0,31 (-1,21, 0,59)	-1,28 (-2,16, -0,39)	0,74 (-0,46, 1,94)
	Modéré	-1,49 (-2,41, -0,58)	0,55 (-0,33, 1,44)	-0,78 (-1,69, 0,12)	1,85 (0,80, 2,90)
	Élevé	-1,07 (-1,97, -0,16)	0,37 (-0,56, 1,30)	-0,82 (-1,73, 0,09)	1,12 (-0,21, 2,45)

Tertiles HOMA-2%B insuline

Études	HOMA-2%B insuline	Variation du poids depuis la baseline (kg)			
		DU 1,5 mg	DU 0,75 mg	Comparateur actif	Placebo
AWARD-3 vs. Metformine	Faible	-2,23 (-3,01, -1,46)	-1,18 (-2,02, -0,33)	-2,43 (-3,23, -1,63)	-
	Modéré	-2,34 (-3,13, -1,54)	-1,34 (-2,09, -0,59)	-1,74 (-2,51, -0,97)	-
	Élevé	-2,23 (-3,02, -1,44)	-1,40 (-2,17, -0,63)	-2,46 (-3,26, -1,67)	-
AWARD-5 vs. Sitagliptine	Faible	-3,27 (-4,00, -2,54)	-2,52 (-3,21, -1,83)	-1,52 (-2,24, -0,80)	-1,36 (-2,30, -0,42)
	Modéré	-2,99 (-3,66, -2,31)	-2,36 (-3,05, -1,67)	-1,02 (-1,74, -0,30)	-1,34 (-2,37, -0,30)
	Élevé	-2,93 (-3,64, -2,21)	-3,09 (-3,81, -2,38)	-1,84 (-2,52, -1,15)	-1,95 (-2,99, -0,91)
AWARD-1 vs. Exénatide BID	Faible	-1,24 (-2,13, -0,35)	-0,16 (-1,07, 0,74)	-1,18 (-2,10, -0,27)	1,19 (-0,08, 2,46)
	Modéré	-1,62 (-2,56, -0,67)	0,30 (-0,63, 1,22)	-1,06 (-1,97, -0,14)	1,29 (0,19, 2,40)
	Élevé	-1,11 (-2,04, -0,18)	0,55 (-0,43, 1,52)	-0,56 (-1,48, 0,36)	1,53 (0,24, 2,83)

Les données présentées sont les moyennes des moindres carrés (IC 95%), ITT, ANCOVA avec analyse LOCF (dernière observation rapportée). DU=dulaglutide ; BID=2x/jour ; -=pas de bras placebo ou de DU à la dose de 0,75 mg dans l'étude

Table 4. Taux d'hypoglycémies totales à l'évaluation finale, par tertiles HOMA-2%B

Études	HOMA-2%B peptide C	Hypoglycémies totales								
		DU 1,5 mg			DU 0,75 mg			Comparateur		
		n	I	T	n	I	T	n	I	T
AWARD-3 vs. Metformine	Faible	12	14	0,22	5	6	0,14	10	13	0,28
	Modéré	9	10	1,97	11	13	0,33	10	11	0,21
	Élevé	13	17	0,54	14	16	0,91	17	19	0,46
AWARD-6 vs. Liraglutide	Faible	4	4	0,17	-	-	-	5	5	0,54
	Modéré	8	7	0,25	-	-	-	5	6	0,49
	Élevé	13	15	0,65	-	-	-	9	8	0,73
AWARD-1 vs. Exénatide BID	Faible	7	8	0,12	9	11	0,32	15	17	0,81
	Modéré	12	14	0,34	12	13	0,74	13	16	0,83
	Élevé	16	17	0,52	23	26	1,50	25	27	1,62

Tertiles HOMA-2%B insuline

Études	HOMA-2%B insuline	Hypoglycémies totales								
		DU 1,5 mg			DU 0,75 mg			Comparateur		
		n	I	T	n	I	T	n	I	T
AWARD-3 vs. Metformine	Faible	7	8	0,30	3	4	0,08	7	9	0,20
	Modéré	14	19	2,20	9	10	0,24	10	12	0,22
	Élevé	12	15	0,63	15	18	0,89	17	22	0,52
AWARD-5 vs. Sitagliptine	Faible	3	4	0,04	5	6	0,04	2	3	0,02
	Modéré	9	11	0,23	5	6	0,04	9	11	0,15
	Élevé	20	24	0,50	12	15	0,63	9	11	0,16
AWARD-1 vs. Exénatide BID	Faible	7	8	0,11	10	12	0,47	16	19	0,95
	Modéré	14	17	0,60	12	14	0,34	14	16	0,85
	Élevé	15	16	0,48	21	25	1,62	23	26	1,54

L'hypoglycémie est définie par une glycémie ≤ 70 mg/dL. DU=dulaglutide ; BID=2x/jour ; -=pas de DU à la dose de 0,75 mg dans l'étude. Les évaluations finales pour AWARD-3, 6, 1 et 5 ont été réalisées aux semaines 52, 26, 52 et 104, respectivement

RÉSUMÉ

- Le dulaglutide a démontré une réduction de l'HbA1c et un effet sur le poids cliniquement similaires chez les patients indépendamment de la fonction β-cellulaire
- Le dulaglutide a démontré une faible incidence d'hypoglycémies lorsqu'il n'est pas associé à de l'insuline ou à des insulino-sécrétagogues. L'incidence et le taux d'hypoglycémies ont eu tendance généralement à être plus élevés chez les patients présentant un HOMA-2%B plus élevé à baseline
- Les événements gastro-intestinaux étaient les effets indésirables les plus fréquents avec le dulaglutide, d'intensité légère à modérée et de nature transitoire

CONCLUSIONS

Les patients traités par dulaglutide présentent une réduction de l'HbA1c et une variation de poids cliniquement pertinentes indépendamment de la fonction β-cellulaire initiale estimée, avec un profil de tolérance cohérent avec celui des autres agonistes du récepteur du GLP