

Étude ONSET 1 : efficacité et tolérance à long terme (52 semaines) de l'insuline Faster Aspart dans le diabète de type 1

Auteurs : Pierre Yves Benhamou¹, Chantal Mathieu², Bruce Bode³, Edward Franek^{4,5}, Athena Philis-Tsimikas⁶, Ludger Rose⁷, Tina Graungaard⁸, Anne Birk Østerskov⁸, David Russell-Jones⁹ - Poster N° PA-127

¹CHU Grenoble, France ; ²Clinical and Experimental Endocrinology, UZ Leuven, Leuven, Belgique; ³Atlanta Diabetes Associates, Atlanta, GA, Etats-Unis ; ⁴Mossakowski Medical Research Center, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Pologne ; ⁵Central Clinical Hospital MSWiA, Warsaw, Pologne ; ⁶Scripps Whittier Diabetes Institute, San Diego, CA, Etats-Unis ; ⁷Diabetes Research Center, Münster, Allemagne ; ⁸Novo Nordisk A/S, Søborg, Danemark ; ⁹Department of Endocrinology & Diabetes, Royal Surrey County Hospital, Guildford, Royaume-Uni

Introduction

- L'étude ONSET 1 est une étude randomisée de phase IIIa, en double-aveugle partiel, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'insuline faster aspart (FIA) chez des diabétiques de type 1 adultes sur 52 semaines, en deux périodes de traitement de 26 semaines chacune.
- A 26 semaines, la non-infériorité versus insuline asparte (IASP) en terme de variation de l'HbA_{1c} depuis l'inclusion a été confirmée qu'il s'agisse de l'administration de FIA au moment ou après les repas.
- Un bénéfice statistiquement significatif a été également confirmé pour la glycémie post prandiale (GPP) incrémentale à 2 heures (repas test) pour FIA en comparaison à IASP, toutes deux administrées au moment des repas.
- Aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée pour l'incidence des épisodes hypoglycémiques sévères ou confirmés à 26 semaines.

(Russell-Jones et al. *Diabetes Care* 2017;doi:10.2337/dc16-1771).

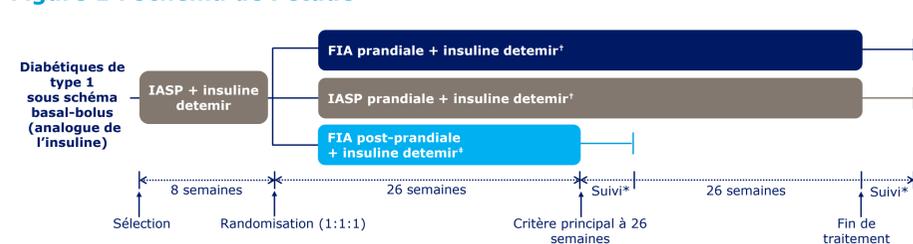
Objectifs

- La période complémentaire de traitement de 26 semaines a été prise en compte pour documenter l'efficacité et la tolérance à long terme de FIA au moment des repas.

Méthodes

- Dans la période initiale de traitement de 26 semaines d'ONSET 1, les patients diabétiques de type 1 étaient randomisés pour recevoir FIA ou IASP au moment du repas (prandiale) ou FIA en ouvert après le repas (post-prandiale) associées à de l'insuline detemir. Les patients sous FIA (n=381) ou IASP (n=381) prandiale ont poursuivi l'étude pendant 26 semaines supplémentaires (figure 1).

Figure 1 : schéma de l'étude



*période de traitement en double aveugle; †période de traitement en ouvert; *Suivi (7-30 jours)

Analyses statistiques

- Pour les critères d'efficacité, la variation depuis les valeurs à l'inclusion a été analysée selon un modèle mixte de mesures répétées (MMRM) prenant en compte le traitement, la région et les strates comme des effets fixes, le patient comme un effet de la randomisation, les valeurs initiales comme covariable ainsi que l'interaction entre les effets fixes et la visite et entre les covariables et la visite.
- Les taux d'épisodes hypoglycémiques sévères ou confirmés ont été comparés à l'aide de ratios de taux estimés obtenus à partir d'un modèle de régression binomiale négative et d'une transformation logarithmique prenant en compte la période de temps au cours de laquelle l'épisode hypoglycémique est considéré comme étant survenu sous traitement. Ce modèle intègre le traitement, la zone géographique et les strates comme des facteurs.

Résultats

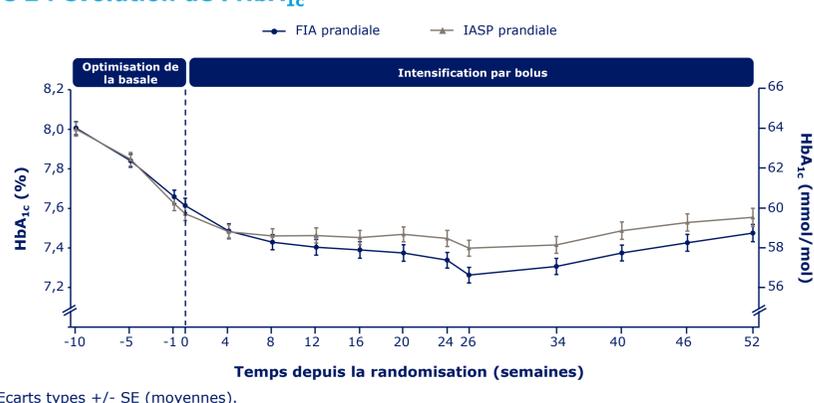
Caractéristiques à l'inclusion

- À l'inclusion, les groupes de traitement étaient comparables en termes de caractéristiques démographiques et cliniques. La moyenne d'âge de l'échantillon était de 46,1 ans, avec un taux moyen d'HbA_{1c} de 7,62 % (6,0-9,8 %) et 7,58 % (5,6-9,6%) dans les bras FIA et IASP prandiales, respectivement. Les durées moyenne d'évolution du diabète étaient - respectivement - de 20,9 et 19,3 ans.

Efficacité

- À S52, la variation de l'HbA_{1c} depuis l'inclusion (-0,08 % [FIA] vs. +0,01 % [IASP]) est significativement en faveur de FIA avec une différence estimée entre les traitements (DET) de -0,10% [-0,19;-0,00];p=0,0424(figure 2).

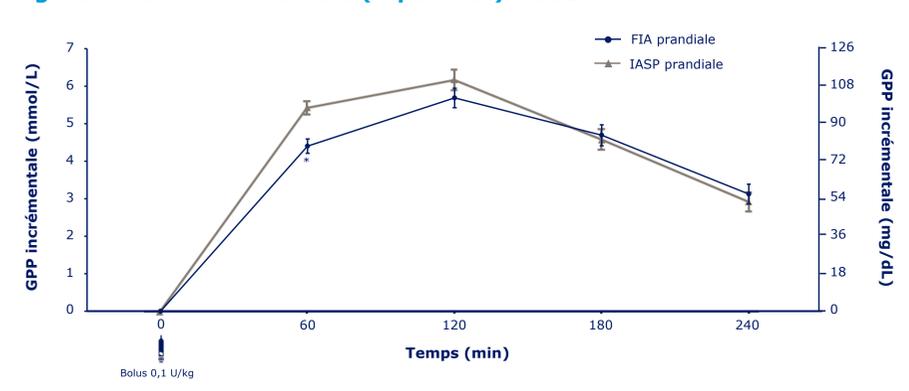
Figure 2 : évolution de l'HbA_{1c}



Ecart types +/- SE (moyennes).

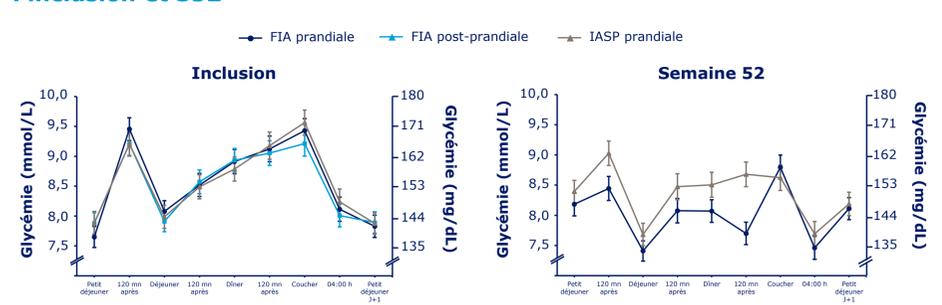
- La variation estimée depuis l'inclusion de la GPP incrémentale à 1 heure (repas test) est significativement en faveur de FIA : -1,05 mmol/L vs. -0,14 mmol/L avec IASP (DET : -0,91 mmol/L [-1,40;-0,43]; -16,48 mg/dL [-25,17;-7,80]; p=0,0002) (figure 3).
 - Il n'a pas été observé de différences statistiquement significatives pour les GPP incrémentales à 2, 3 et 4h.
- La variation estimée depuis l'inclusion du profil glycémique moyen en automesure sur 7-9-7 points est significativement en faveur de FIA : -0,41 mmol/L (-7,37 mg/dL) vs. -0,18 mmol/L (-3,23 mg/dL) avec IASP (DET : -0,23 mmol/L [-0,46;-0,00]; -4,14 mg/dL [-8,23;-0,06]; p=0,047(figure 4).
 - Des différences significatives en faveur de FIA prandiale versus IASP pour la GPP à 2 heures, sur les profils glycémiques moyens en automesure sur 7-9-7 points, ont été observés pour
 - Le petit déjeuner (-0,62 mmol/L [-1,04;-0,20]; -11,23 mg/dL [-18,79;-3,67]; p=0,0036),
 - Le diner principal (-0,42 mmol/L [-0,80;-0,03]; -7,49 mg/dL [-14,47;-0,51]; p=0,0354)
 - Pour l'ensemble des repas (-0,40 mmol/L [-0,68;-0,11]; -7,12 mg/dL [-12,27;-1,98]; p=0,0067),
 - de même que pour la GPP incrémentale à 2 heures pour
 - le petit déjeuner (-0,44 mmol/L [-0,87;-0,01]; -7,87 mg/dL [-15,62;-0,13]; p=0,0462)
 - le diner principal (-0,47 mmol/L [-0,89;-0,05]; -8,49 mg/dL [-16,01;-0,97]; p=0,0269).
- La variation estimée depuis l'inclusion de la glycémie à jeun (GAJ) à 52 semaines est comparable : +0,29 mmol/L (+5,31 mg/dL) pour FIA et +0,23 mmol/L (+4,13 mg/dL) pour IASP (DET : 0,07 mmol/L [-0,39;0,53]; 1,18 mg/dL [-7,11;9,46]).

Figure 3 : GPP incrémentale (repas test) à S52



Ecart types +/- SE (moyennes). *p=0,0002.

Figure 4 : profil glycémique moyen en automesure sur 9 points à l'inclusion et S52



- La variation estimée entre l'inclusion et S52 du 1,5-AG (1,5-anhydroglucitol) est significativement en faveur de FIA : +0,50 µg/mL vs. +0,15 µg/mL avec IASP (DET : 0,35 µg/mL [0,05;0,65]; p=0,0243), en rapport avec des excursions hyperglycémiques moins fréquentes avec FIA.
- Aucune différence n'a été observée sur la variation du poids (+ 1,18 kg [FIA] vs. + 1,05 kg [IASP]; DET: 0,13 kg [-0,38;0,65])

Tolérance

- Le profil global de tolérance, effets indésirables (EI), immunogénicité ou paramètres habituels de sécurité, est comparable entre les groupes de traitement et correspond au profil attendu de l'insuline asparte.
- Le pourcentage de patients ayant rapporté des EI sous traitement est comparable entre les groupes de traitement (tableau 1).
- Aucune différence n'a été rapportée pour les hypoglycémies confirmées ou sévères : FIA (53,29 événements/patient-année) vs. IASP (53,19 événements/patient-année)(ratio estimé : 1,01 [IC 95 % : 0,88;1,15]).

Tableau 1 : profil de tolérance

	FIA prandiale				IASP prandiale			
	N	%	E	R	N	%	E	R
EI sous traitement	324	83,9	1 592	4,46	320	84,2	1 487	4,11
EI sévères	35	9,1	50	0,14	33	8,7	39	0,11
Hypoglycémies sous traitement								
Sévères ou confirmées	362	93,8	19 028	53,29	370	97,4	19 247	53,19
Sévères	37	9,6	66	0,18	46	12,1	82	0,23

EI sous traitement : événements survenus après l'administration du médicament de l'étude après la randomisation et pas au delà de 7 jours suivant la dernière administration du médicament de l'étude. Hypoglycémie sous traitement définie comme étant survenue jusqu'au jour suivant la fin du traitement randomisé et en excluant les événements survenus au cours de la phase de run-in. Hypoglycémie confirmée : glycémie plasmatique <3,1 mmol/L (56 mg/dL).

N, nombre de patients avec au moins un événement ; %, pourcentage de patients ; E, événements ; R, nombre d'événements par patient-années d'exposition.

Conclusions :

- Ces résultats confirment l'efficacité significativement plus importante sur le contrôle glycémique à long terme de FIA versus IASP.
- Les résultats sur le repas test, le profil glycémique en automesure et le 1,5-AG démontrent l'amélioration du contrôle glycémique au moment du repas et des GPP.
- Aucun signal de tolérance inattendu à long terme n'a été constaté avec FIA.
- FIA, avec un profil d'action plus proche de la physiologie, permet d'obtenir des GPP et un taux d'HbA_{1c} plus bas en comparaison à IASP chez le diabétique de type 1.

Cette étude était sponsorisée par Novo Nordisk et est enregistrée dans ClinicalTrials.gov : NCT01831765