

Le Semaglutide permet une perte de poids soutenue au cours des 2 ans de la période de l'étude SUSTAIN 6 chez les patients diabétiques DT2

Auteurs : Pierre Gourdy¹, Tina Vilsbøll², Stephen C Bain³, Agostino Consoli⁴, Melanie Davies⁵, Eirik Quamme Bergan⁶, Oluf Hansen⁶, Ildiko Lingvay⁷ – Poster N° P346

¹Service de Diabétologie, Maladies Métaboliques et Nutrition, CHU de Toulouse, France;

²Center for Diabetes Research, Gentofte Hospital, University of Copenhagen, Hellerup, Danemark; ³School of Medicine, Swansea University, Wales, Royaume Uni; ⁴DMSI and CeSI-MeT, G. d'Annunzio University, Chieti-Pescara, Italie; ⁵Diabetes Research Centre, University of Leicester, Leicester, Royaume Uni; ⁶Novo Nordisk, Søborg, Danemark; ⁷University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, Etats-Unis.

Contexte

- L'excès pondéral est une complication fréquente chez le diabétique de type 2 (DT2) et est également associé à une augmentation du risque cardio-vasculaire^{1,2}.
- Les agonistes des récepteurs au GLP-1 (AR-GLP-1) ont montré qu'ils permettaient de réduire le poids dans le DT2^{3,4}.
- Le semaglutide (NovoNordisk, Danemark) est un analogue du GLP-1 qui présente 94 % d'homologie avec le GLP-1 natif et est en cours de développement dans le traitement du DT2⁵.
- Une demi-vie d'environ une semaine lui permet une administration hebdomadaire^{6,7} :
 - La demi-vie prolongée du semaglutide résulte de sa protection vis-à-vis de la dégradation par la DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) et d'une liaison étroite à l'albumine via un spacer et une chaîne d'acides gras C18⁸.
- Dans le programme d'étude clinique SUSTAIN⁹⁻¹², le semaglutide a permis une perte de poids supérieure versus comparateurs.
- L'étude SUSTAIN 6 est une étude de sécurité cardio-vasculaire (CV) randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo ayant évalué des critères CV et d'autres critères à long terme chez des patients DT2 à haut risque CV traités par semaglutide¹³.
 - Le semaglutide a permis d'obtenir une réduction significative du risque de survenue du critère principal composite CV de 26 % en comparaison au placebo¹³.
- Ce poster rapporte la dynamique de l'évolution pondérale au cours des 2 ans de la période d'étude de SUSTAIN 6 : analyse *post hoc* évaluant la perte de poids depuis les valeurs à l'inclusion et analyse complémentaire à propos de l'impact de la survenue d'événements secondaires gastro-intestinaux (GI) sur cette perte de poids.

Méthodes

Schéma de l'étude SUSTAIN 6

- Dans l'étude SUSTAIN 6, 3 297 patients ont été randomisés selon un schéma 1:1:1:1 pour recevoir du semaglutide 0,5 ou 1,0 mg ou un placebo s.c. une fois par semaine, ce qui permettait le maintien de l'aveugle, en ajout au traitement standard.
 - Les patients étaient traités pendant 104 semaines avec une période de suivi de 5 semaines supplémentaires.
- Les principaux critères d'inclusion étaient un DT2 avec un taux initial d'HbA_{1c} ≥ 7% et soit :
 - Âge ≥ 50 ans avec maladie CV établie (antécédents cardiaques, cérébro-vasculaires, ou atteinte vasculaire périphérique ou hypertension artérielle) ou insuffisance cardiaque (NYHA II ou III) ou atteinte rénale (≥ stade 3)
 - Âge ≥ 60 ans avec au moins un facteur de risque CV.
- Les principaux critères d'exclusion étaient un traitement par iDPP-4 dans les 30 jours précédant la sélection, ou un AR-GLP-1 ou une insuline autre qu'une insuline basale ou une prémix dans les 90 jours précédant la sélection.

Analyses statistiques

- L'ensemble des données sont issues de l'étude, y compris les évaluations planifiées depuis la randomisation jusqu'au dernier contact du patient ou le décès. Les variations moyennes depuis la randomisation jusqu'à S104 et les différences entre les traitements et les intervalles de confiance correspondants ont été estimés à partir d'un modèle mixte de mesures répétées (MMRM).
- Pour les catégories de perte de poids, les données sont des pourcentages observés, les p sont issus de modèles de régression logistique où les données manquantes sont imputées comme des prédictions du modèle MMRM.

Analyses pré-planifiées

- Le critère principal d'évaluation était un critère composite de la 1^{ère} survenue d'un décès CV, d'un IDM non fatal ou d'un AVC non fatal.
- Les critères secondaires portaient sur le contrôle glycémique et le poids dont :
 - La variation entre l'inclusion et S104 du poids et du tour de taille,
 - Le pourcentage de patients présentant une perte de poids ≥ 5 % et ≥ 10 %.

Analyses post-hoc

- L'IMC était un critère d'évaluation *post hoc*.
- La perte de poids était analysée en fonction des catégories initiales d'IMC.
- Une analyse complémentaire était réalisée sur la relation éventuelle entre la perte de poids à S104 et la survenue pendant l'étude (« oui » ou « non ») de nausées ou de vomissements.

Résultats

- Les principales caractéristiques démographiques et cliniques sont détaillées dans le tableau 1.
- Le poids moyen à l'inclusion était de 92,1 kg; le poids, l'IMC et le tour de taille à l'inclusion étaient comparables entre les bras de traitement.
- Les pourcentages de patients recevant de l'insuline ou un hypoglycémiant autre que de l'insuline étaient également comparables entre les bras de traitement.

Tableau 1 : caractéristiques à l'inclusion

	Semaglutide 0,5 mg (n = 826)	Semaglutide 1,0 mg (n = 822)	Placebo 0,5 mg (n = 824)	Placebo 1,0 mg (n = 825)	Total (n = 3 297)
Âge (années, SD)	64,6 (7,3)	64,7 (7,1)	64,8 (7,6)	64,4 (7,5)	64,6 (7,4)
Sexe (n, %)					
Homme	495 (59,9)	518 (63,0)	482 (58,5)	507 (61,5)	2 002 (60,7)
Poids (kg, SD)	91,8 (20,3)	92,9 (21,1)	91,8 (20,3)	91,9 (20,8)	92,1 (20,6)
IMC (kg/m ² , SD)	32,7 (6,29)	32,9 (6,18)	32,9 (6,35)	32,7 (5,97)	32,8 (6,20)
Tour de taille (cm, SD)	110,0 (14,63)	110,3 (14,71)	110,4 (14,85)	110,2 (14,88)	110,2 (14,76)
Diabète de type 2 (moyenne, SD)					
Durée du diabète (années)	14,3 (8,2)	14,1 (8,2)	14,0 (8,5)	13,2 (7,4)	13,9 (8,1)
HbA _{1c} (%)	8,7 (1,4)	8,7 (1,5)	8,7 (1,5)	8,7 (1,5)	8,7 (1,5)
Insuline (n, %)	479 (58,0)	477 (58,0)	478 (58,0)	479 (58,1)	1 913 (58,0)
Hypoglycémiant non insulinaire (n, %)	695 (84,1)	684 (83,2)	696 (84,5)	701 (85,0)	2 776 (84,2)
Tabac-jamais (n, %)	390 (47,2)	364 (44,3)	391 (47,5)	348 (42,2)	1 493 (45,3)

DS = déviation standard

Evolution du poids

- Entre l'inclusion et S104 :
 - Le poids moyen a diminué de 3,6 (semaglutide 0,5 mg) et 4,9 (semaglutide 1,0 mg) kg versus 0,7 (placebo 0,5 mg) et 0,5 kg (placebo 1,0 mg) (différence estimée entre les traitements [ETD] vs placebo, -2,87 et -4,35; tous p<0,0001, Figure 1A)
 - La perte de poids est plus importante chez les patients présentant un IMC initial élevé (Figure 1B)
 - L'IMC moyen a diminué de 1,3 et 1,8 kg/m² avec semaglutide 0,5 et 1,0 mg, respectivement, versus 0,2 kg/m² pour les deux doses de placebo (DET, -1,06 et -1,59; tous p<0,0001).
 - Le tour de taille moyen a diminué de 2,7 et 4,2 cm avec semaglutide 0,5 et 1,0 mg, respectivement, vs 0,6 et 0,9 cm avec le placebo 0,5 et 1,0 mg (DET, -2,17 et -3,25; tous p<0,0001).
- Le pourcentage de patients ayant présenté une perte de poids ≥ 5 % et ≥ 10 % à S104 est plus de deux fois plus important dans les bras semaglutide 0,5 et 1,0 mg versus placebo (respectivement 36, 47 et 18 % ; 13, 20 et 6 % ; tous p < 0,0001) (Figure 2).
- Un effet dose-réponse sur la perte de poids a également été observé avec le semaglutide.
- Le pourcentage de patients ayant pris du poids est plus important dans les bras placebo en comparaison aux bras semaglutide à 2 ans (Figure 3).
- Seulement 52 et 53 % des patients n'ont pas pris de poids dans les bras placebo (versus 77 et 81 % dans les bras semaglutide 0,5 et 1,0 mg).

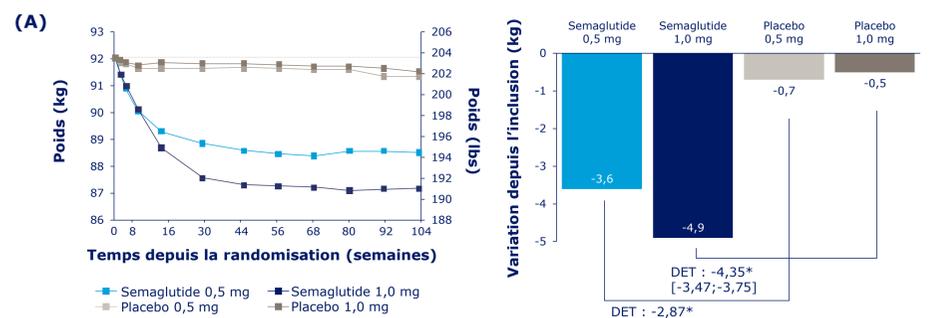
Perte de poids et effets indésirables

- La perte de poids entre l'inclusion et S104 pour les patients ayant ou non présenté des nausées ou des vomissements est comparable entre les bras de traitement (Figure 4).
 - La perte de poids pour les patients ayant présenté des nausées ou des vomissements est de -3,9, -5,1, -1,2, et -0,5 kg pour semaglutide 0,5 et 1,0 mg et le placebo 0,5 et 1,0 mg, respectivement.
 - La perte de poids pour les patients n'ayant pas présenté de nausées ou de vomissements est de -3,4, -4,8, -0,6, et -0,6 kg pour semaglutide 0,5 et 1,0 mg et le placebo 0,5 et 1,0 mg, respectivement.
 - Pour la perte de poids à S104, l'effet naturel direct estimé du traitement est de -2,75 et -4,32 kg en comparaison au placebo pour semaglutide 0,5 et 1,0 mg, respectivement. L'effet indirect médié par la survenue de nausées ou de vomissements est estimé à -0,12 et -0,04 kg, respectivement.

Références bibliographiques :

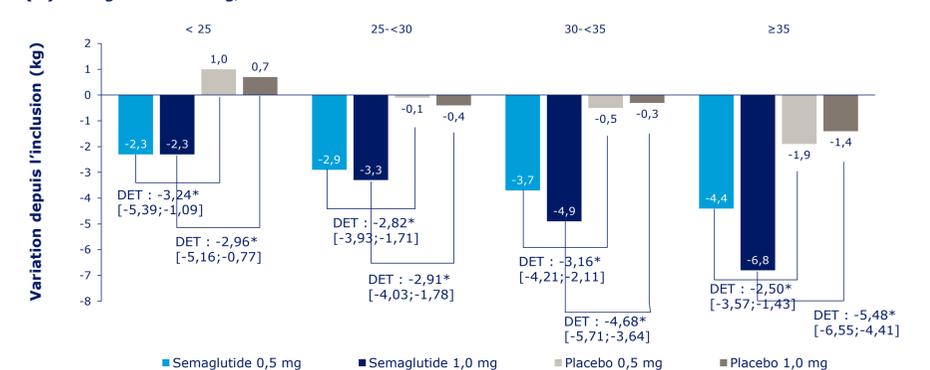
- Poirier, P et al. Circulation 2006; 113(6): 898-918
- Hubert, HB et al. Circulation 1983; 67(5): 968-77
- Vilsbøll, T et al. BMJ 2012; 344: d7771
- Potts, JE et al. PLoS One 2015; 10(6): e0126769
- Lau, J et al. J Med Chem 2015; 58(18): 7370-80
- Kapitzka, C et al. J Clin Pharmacol 2015; 55(5): 497-504
- Marbury, T et al. Diabetologia 2015; 57(Suppl. 1): S358
- Sorli, C et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5(4): 251-60
- Ahrén, B et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5(5): 341-54
- Ahmann, AJ et al. American Diabetes Association - 76th Scientific Sessions. New Orleans, Louisiana, USA; 2016. p. 187-OR
- Aroda, V et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5(5): 355-66
- Rodbard, H et al. Diabetologia 2016; Suppl 1(59): S364-5
- Marso, SP et al. N Engl J Med 2016; 375(19): 1834-44

Figure 1 : perte de poids par semaine et à S104 (A) et perte de poids en fonction de l'IMC initial à S104 (B)



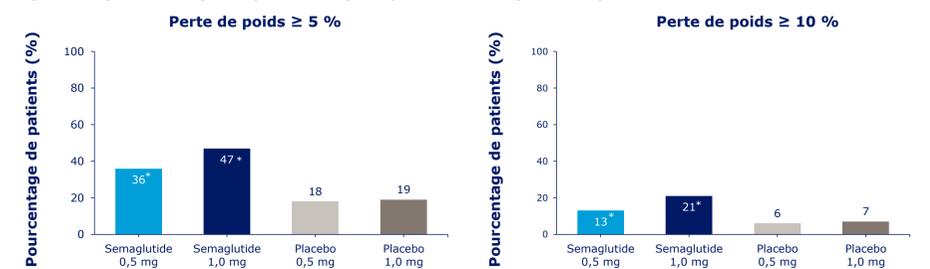
* significatif p < 0,0001. Les valeurs sont des moyennes estimées (+/- SE) issues d'un modèle MMRM utilisant les données "dans l'étude" des patients randomisés. La ligne en pointillé indique la valeur moyenne à l'inclusion. Les pourcentages de patients sans données sur la variation de poids entre l'inclusion et S104 étaient de 10,2, 10,5, 12,0 et 12,4% pour semaglutide 0,5 et 1,0 mg et placebo 0,5 et 1,0 mg, respectivement.

(B) Catégorie d'IMC kg/m²



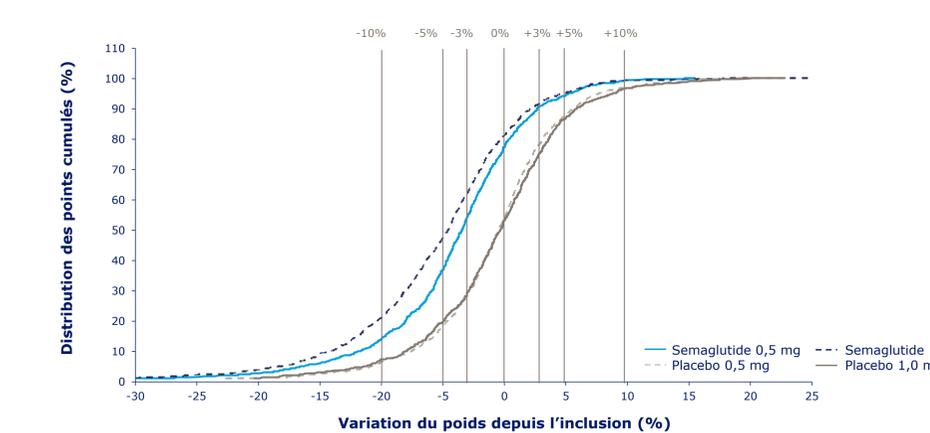
* significatif (p < 0,01 pour les comparaisons entre les traitements). 7 patients avec des données d'IMC manquantes à l'inclusion ne sont pas inclus dans l'analyse. Les valeurs sont des moyennes estimées issues d'un modèle MMRM utilisant les données "dans l'étude" des patients randomisés.

Figure 2 : pourcentage de patients ayant présenté une perte de poids ≥ 5 % et ≥ 10 % à S104



* p < 0,0001 versus volume comparable de placebo. Les valeurs sont des pourcentages observés utilisant les données "dans l'étude" des patients randomisés. Les données manquantes sont imputées selon un modèle MMRM avec classement ultérieur.

Figure 3 : variation du poids (%) à 2 ans - analyse cumulée de la distribution



Les lignes verticales indiquent le pourcentage de patients avec une perte de poids de 10 %, 5 % et 3 %, une absence de prise de poids (0 %) et une prise de poids de 3 %, 5 % et 10 %. Les données présentées sont celles "dans l'étude", incluant toutes les évaluations planifiées depuis la randomisation jusqu'au dernier contact patient ou décès. Les données manquantes sont imputées comme des prédictions d'un modèle MMRM.

Figure 4 : variation du poids entre l'inclusion et S104 selon le statut nausées ou vomissements (« oui »/« non »)

Conclusions :

- Le semaglutide, en ajout au traitement standard, a permis une diminution cliniquement significative et prolongée du poids, de l'IMC et du tour de taille à 2 ans chez des patients DT2 à haut risque CV.
- Un effet dose-réponse sur la perte de poids a été observé avec le semaglutide.
- En comparaison au placebo, un pourcentage plus élevé de patients a présenté des nausées ou des vomissements dans les bras semaglutide mais la perte de poids observée était indépendante de la survenue de ces effets indésirables GI.