

Méta-analyse des études SUSTAIN 1-5 : proportion des patients avec une réduction de l'HbA_{1c} ≥ 1 % et une perte de poids ≥ 5 %

Auteurs : Emmanuel Disse¹, Helena Rodbard², Srikanth Bellary³, Irene Hramiak⁴, Yutaka Seino⁵, Robert Silver⁶, Eirik Quamme Bergan⁷, Sune Birch⁷, Vanita Aroda⁸ – Poster N° P329

¹Centre Hospitalier Lyon Sud, France; ²Endocrine and Metabolic Consultants, Rockville, MD, Etats-Unis; ³Aston University, Royaume-Uni; ⁴Western University, London, Ontario, Canada; ⁵Kansai Electric Power Hospital, Osaka, MD, Japon; ⁶Southern New Hampshire Diabetes and Endocrinology, Nashua, NH, Etats-Unis; ⁷Novo Nordisk A/S, Søborg, Danemark; ⁸MedStar Health Research Institute, Hyattsville, MD, Etats-Unis

Contexte

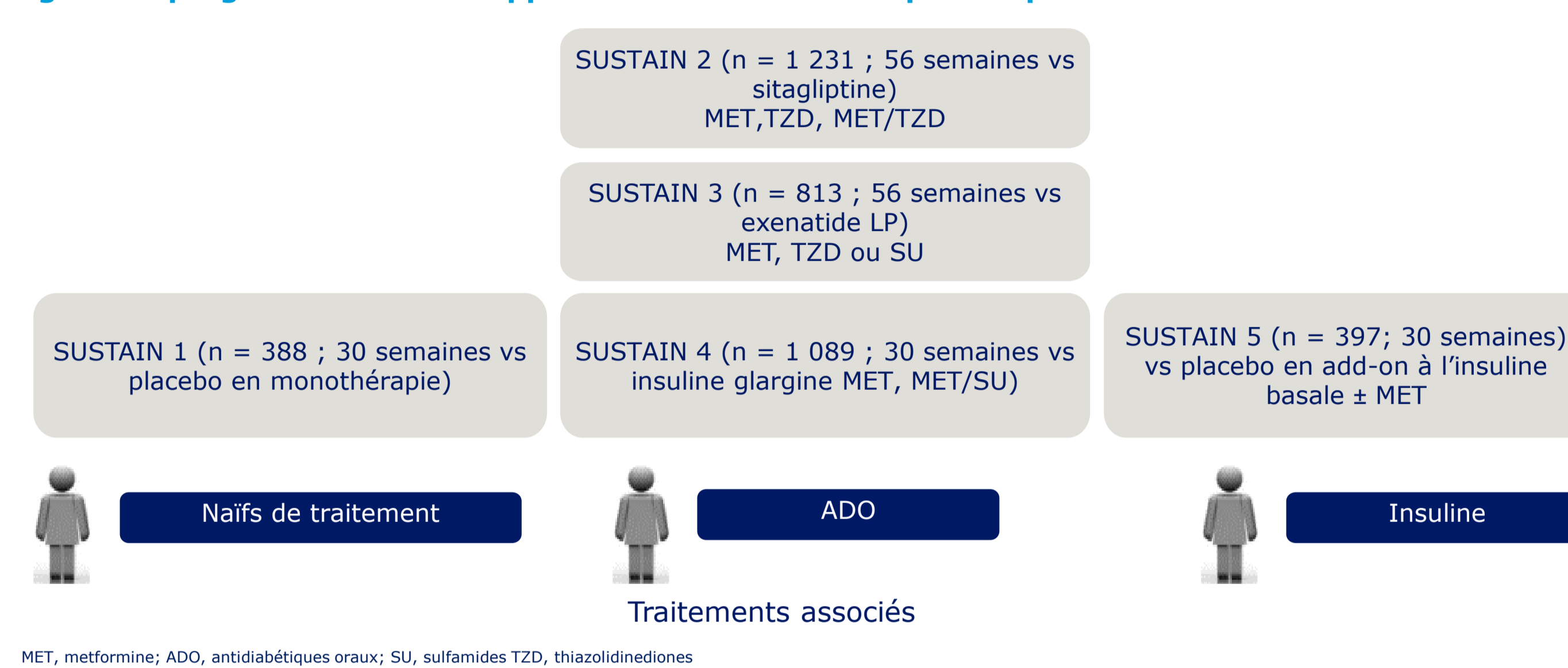
- Le semaglutide (NovoNordisk, Danemark) est un analogue du GLP-1 qui présente 94 % d'homologie avec le GLP-1 natif et est en cours de développement dans le traitement du diabète de type 2 (DT2)¹.
- Une demi-vie d'environ une semaine lui permet une administration hebdomadaire^{1,2}.
- Le programme d'étude cliniques de phase III SUSTAIN (*Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes*) a évalué l'efficacité et la tolérance du semaglutide en administration s.c. hebdomadaire chez des patients diabétiques de type 2 – patients naïfs de traitement ou déjà traités par antidiabétiques oraux (ADOs) et/ou insuline.
 - dans SUSTAIN 1-5, l'efficacité et la tolérance du semaglutide en administration s.c. hebdomadaire (0,5 mg et 1,0 mg) ont été évalués vs placebo pendant 30 semaines (SUSTAIN 1); vs sitagliptine 100 mg une fois/jour pendant 56 semaines (SUSTAIN 2); vs exenatide à libération prolongée (LP) 2,0 mg une fois/semaine pendant 56 semaines (SUSTAIN 3; semaglutide 1,0 mg seul); vs insuline glargine une fois/jour (treat-to-target) pendant 30 semaines (SUSTAIN 4); ou vs placebo en add-on à l'insuline basale pendant 30 semaines (SUSTAIN 5) (figure 1)³⁻⁷.
- Le semaglutide a permis d'obtenir des réductions de l'HbA_{1c} et du poids supérieures versus comparateurs dans les études cliniques de phase IIIa SUSTAIN 1-5³⁻⁷.
- Les réductions ≥ 1 % de l'HbA_{1c} et ≥ 5 % du poids⁹ étaient cliniquement significatives.
- Cette analyse *post-hoc* des études SUSTAIN 1-5 s'est intéressée au pourcentage de patients répondeurs (critère composite : réduction de l'HbA_{1c} ≥ 1 % et perte de poids ≥ 5 %).

Méthodes

Schéma du programme d'études cliniques SUSTAIN

- Dans les études SUSTAIN 1-5, des diabétiques de type 2 adultes (HbA_{1c} entre 7,0-10,0 % pour SUSTAIN 1, 4 et 5, et entre 7,0-10,5% pour SUSTAIN 2 et 3) ont été randomisés pour recevoir semaglutide 0,5 mg, semaglutide 1,0 mg ou des comparateurs (placebo, sitagliptine, exenatide LP, et insuline glargine) pendant 30 ou 56 semaines³⁻⁷.
- Les patients ont été suivis sur la période de traitement de l'étude (30 ou 56 semaines).
- Deux doses de semaglutide en maintenance (0,5 et 1,0 mg) ont été administrées, excepté pour SUSTAIN 3 (1,0 mg seulement)³⁻⁷.
- Tous les patients traités par semaglutide ont suivi le même schéma fixe de titration³⁻⁷:
 - Bras semaglutide 0,5 mg : semaglutide 0,25 mg une fois par semaine jusqu'à 0,5 mg une fois par semaine après 4 semaines;
 - Bras semaglutide 1,0 mg : semaglutide 0,25 mg une fois par semaine jusqu'à 0,5 mg une fois par semaine après 4 semaines; dose de 1,0 mg atteinte après 4 semaines supplémentaires de titration

Figure 1 : programme de développement des études cliniques de phase IIIa SUSTAIN



Critères principaux d'évaluation

- Les principaux critères d'évaluation étaient comparables pour toutes les études³⁻⁷.
 - Le critère principal était la variation de l'HbA_{1c} entre l'inclusion et la fin de la période de traitement.
 - Les critères secondaires comportaient les pourcentages de patients présentant une perte de poids ≥ 5% et la tolérance.
- L'analyse *post-hoc* (« répondeurs ») a évalué le pourcentage de patients présentant une réduction de l'HbA_{1c} ≥ 1 % et le pourcentage de patients atteignant un critère composite associant réduction de l'HbA_{1c} ≥ 1 % et perte de poids ≥ 5 % à la fin de la période de traitement.

Analyses statistiques

- Les données présentées sont issues des patients randomisés et exposés (sous traitement sans administration de traitement de secours).
- Le critère composite binaire réduction de l'HbA_{1c} ≥ 1 % et perte de poids ≥ 5 % (analyse des répondeurs) a été analysé selon un modèle de régression logistique où les données manquantes à la fin du traitement ont été imputées selon un modèle mixte de mesures répétées (MMRM) puis dichotomisés.

Résultats

Caractéristiques cliniques et démographiques à l'inclusion

- Au total, 3 918 diabétiques de type 2 ont été randomisés pour recevoir une fois par semaine semaglutide 0,5 mg ou 1,0 mg s.c. versus comparateurs.
- Les caractéristiques à l'inclusion dans les études SUSTAIN 1-5 sont détaillées dans le tableau 1³⁻⁷.
- Un pourcentage élevé de patients ont complété la période d'étude.
 - Les pourcentages de patients ayant arrêté prématurément le traitement sont de 10,6 à 13,5% avec semaglutide 0,5 mg, de 12,2 à 20,3% avec semaglutide 1,0 mg, et de 7,2 à 21,0% pour les comparateurs³⁻⁷.
- Les taux initiaux d'HbA_{1c} (8,1 – 8,4 %) étaient comparables entre les études. Le poids moyen à l'inclusion était de 89,5 à 95,8 kg.
- Des différences dans la durée d'évolution du diabète – correspondant au profil des patients inclus – ont été observées entre les études : la plus courte chez les patients naïfs de SUSTAIN 1 (4,2 ans) et la plus longue chez ceux traités par insuline basale dans SUSTAIN 5 (13,3 ans).

Tableau 1 : disposition des patients et caractéristiques à l'inclusion

	SUSTAIN 1 : semaglutide vs placebo 30 semaines	SUSTAIN 2 : semaglutide vs sitagliptine 100 mg 56 semaines	SUSTAIN 3 : semaglutide vs exenatide LP 2,0 mg 56 semaines	SUSTAIN 4 : semaglutide vs Iglar 30 semaines	SUSTAIN 5 : semaglutide en add-on à l'insuline vs placebo 30 semaines
Disposition des patients, n (%)					
Randomisés	388	1 231	813	1 089	397
Exposés	387 (99,7)	1 225 (99,5)	809 (99,5)	1 082 (99,4)	396 (99,7)
Ayant complété l'étude	359 (92,5)	1 163 (94,5)	743 (91,4)	1 020 (93,7)	380 (95,7)
Arrêt prématuré du traitement	47 (12,1)	146 (11,9)	167 (20,6)	130 (12,0)	43 (10,9)
Caractéristiques à l'inclusion, moyennes (DS)					
Âge (années)	53,7 (11,3)	55,1 (10,0)	56,6 (10,7)	56,5 (10,4)	58,8 (10,1)
Hommes (%)	54,3	50,6	55,3	53,0	56,1
Durée du diabète (années)	4,2 (5,5)	6,6 (5,1)	9,2 (6,3)	8,6 (6,3)	13,3 (7,8)
Poids (kg)	91,9 (23,8)	89,5 (20,3)	95,8 (21,5)	93,5 (21,8)	91,7 (21,0)
IMC (kg/m ²)	32,9 (7,7)	32,5 (6,2)	33,8 (6,7)	33,0 (6,5)	32,2 (6,2)
HbA _{1c} (%)	8,1 (0,9)	8,1 (0,9)	8,3 (1,0)	8,2 (0,9)	8,4 (0,8)

Variation de l'HbA_{1c}

- Le pourcentage de patients présentant une réduction ≥ 1 % de l'HbA_{1c} est significativement plus élevé avec semaglutide 0,5 mg et 1,0 mg versus comparateurs (figure 2a).
- Le pourcentage de patients traités par semaglutide et présentant une réduction ≥ 1 % de l'HbA_{1c} depuis les valeurs à l'inclusion est homogène dans les différentes études SUSTAIN.
- Le pourcentage de patients présentant une réduction ≥ 1 % de l'HbA_{1c} est significativement plus élevé avec semaglutide 1,0 mg versus 0,5 mg dans toutes les études excepté dans SUSTAIN 1 (p < 0,002 pour SUSTAIN 2, 4 et 5; p = 0,80 pour SUSTAIN 1), suggérant un effet dose-réponse.

Variation du poids

- Le pourcentage de patients présentant une réduction ≥ 5 % du poids est significativement plus élevé avec semaglutide 0,5 mg et 1,0 mg versus comparateurs (figure 2b)³⁻⁷.
- Le pourcentage de patients présentant une réduction ≥ 5 % du poids est significativement plus élevé avec semaglutide 1,0 mg versus 0,5 mg dans toutes les études excepté dans SUSTAIN 1 (p ≤ 0,002 pour SUSTAIN 2, 4 et 5; p = 0,12 pour SUSTAIN 1), suggérant un effet dose-réponse.

Réduction ≥ 1 % de l'HbA_{1c} et perte de poids ≥ 5 %

- Le pourcentage de patients répondeurs à ce critère composite est plus important avec le semaglutide 0,5 mg (25 à 35 %) et 1,0 mg (38 à 56 %) versus comparateurs (2 à 13 %; tous p < 0,0001)(figure 3).
- Il est aussi plus élevé avec le semaglutide 1,0 mg versus 0,5 mg (p < 0,0001 pour les études SUSTAIN 2, 4 et 5; p=0,17 pour SUSTAIN 1), suggérant un effet dose-réponse.

Références bibliographiques :

- Lau J et al. *J Med Chem* 2015;58(18):7370-80.
- Marbury T et al. *Clin Pharmacokinet* 2017. doi:10.1007/s40262-017-0528-2.
- 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 Annual Scientific Sessions 2016*;65(Suppl 1):A49.
- Aroda V et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(5):355-66.
- Rodbard H et al. *Diabetologia* 2016;59(Suppl 1):S364-5.
- Stratton IM et al. *BMJ* 2000;321(7258):405-12.
- Jensen MD et al. *Obesity* 2014;22(S2):S5-S9.
- Russell-Jones D et al. *Diabetologia* 2009;52(10):2046-55.
- Diamant M et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(6):464-73.
- Aroda V et al. *Endocrine Society – 99th Annual Meeting*, 1-4 April 2017, Orlando, Florida, poster SUN-620.

Figure 2 : pourcentage de patients atteignant les critères individuels (a) réduction ≥ 1 % de l'HbA_{1c} (b) perte de poids ≥ 5 %³⁻⁷

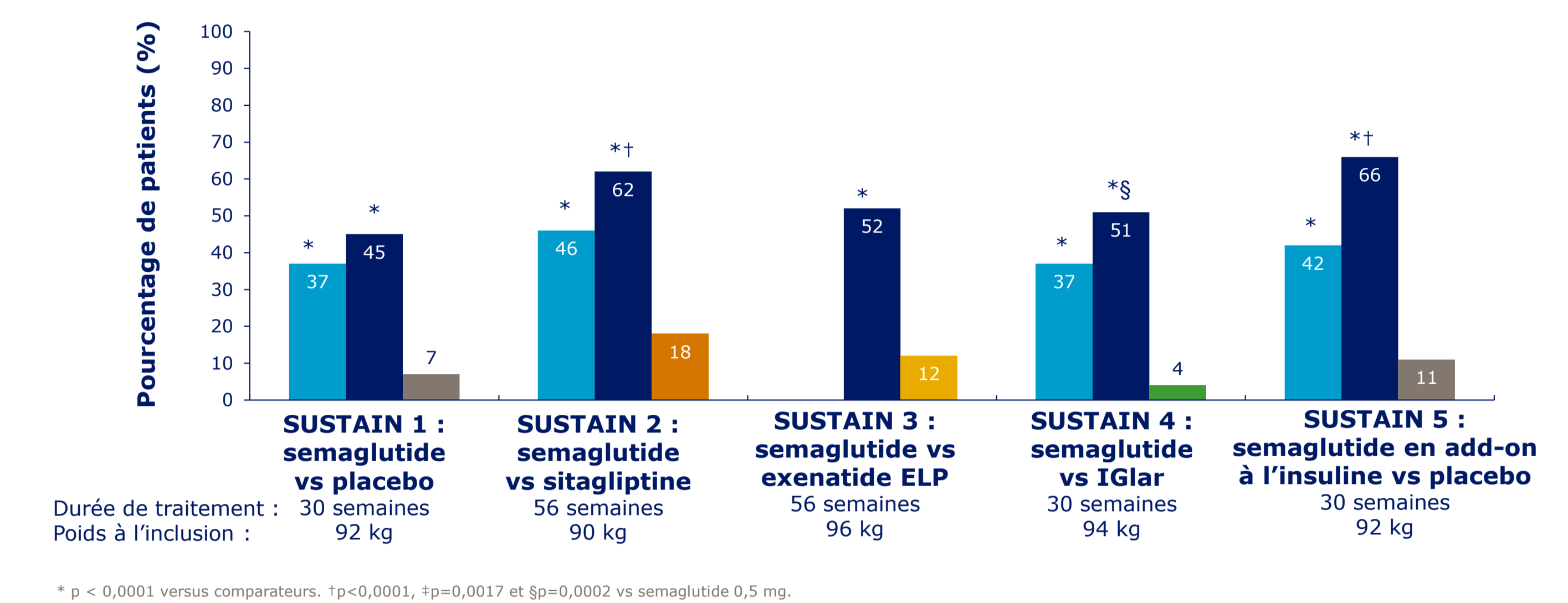
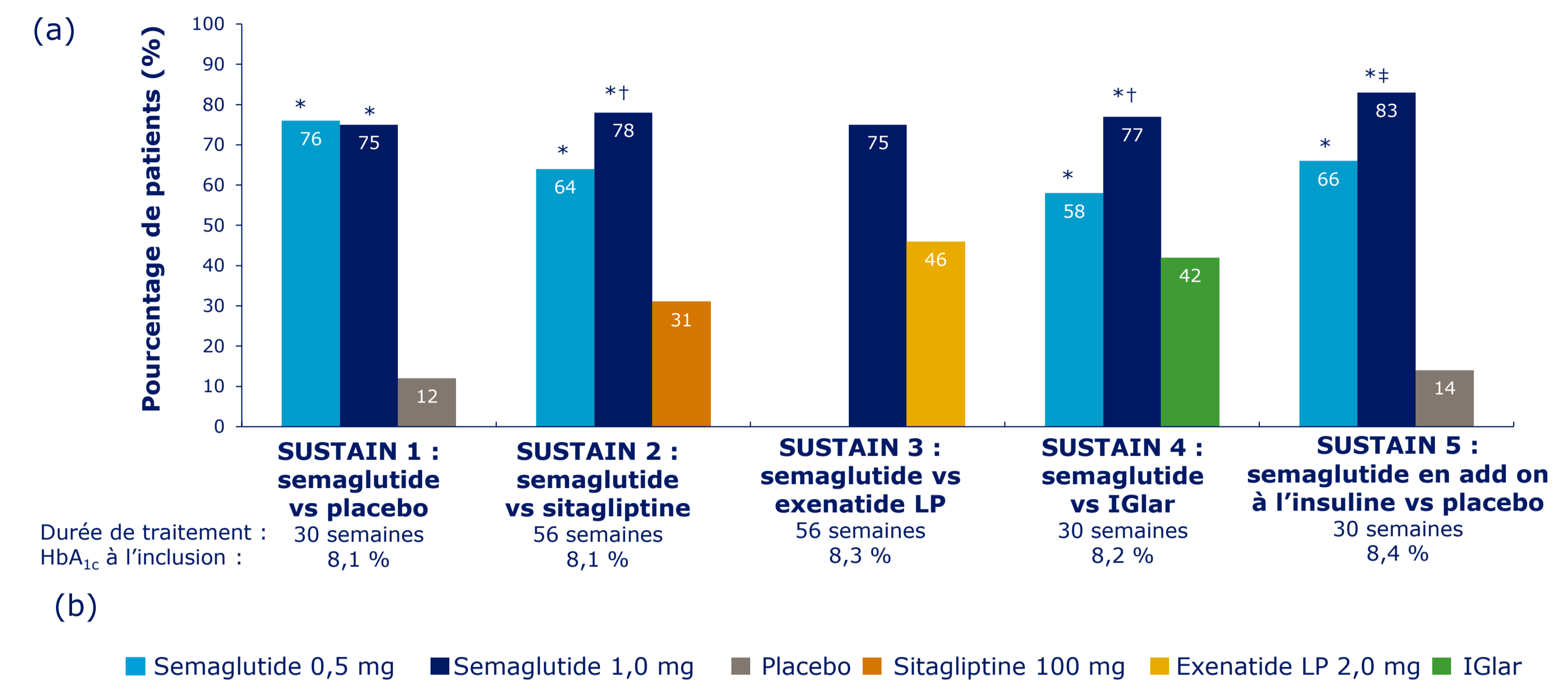
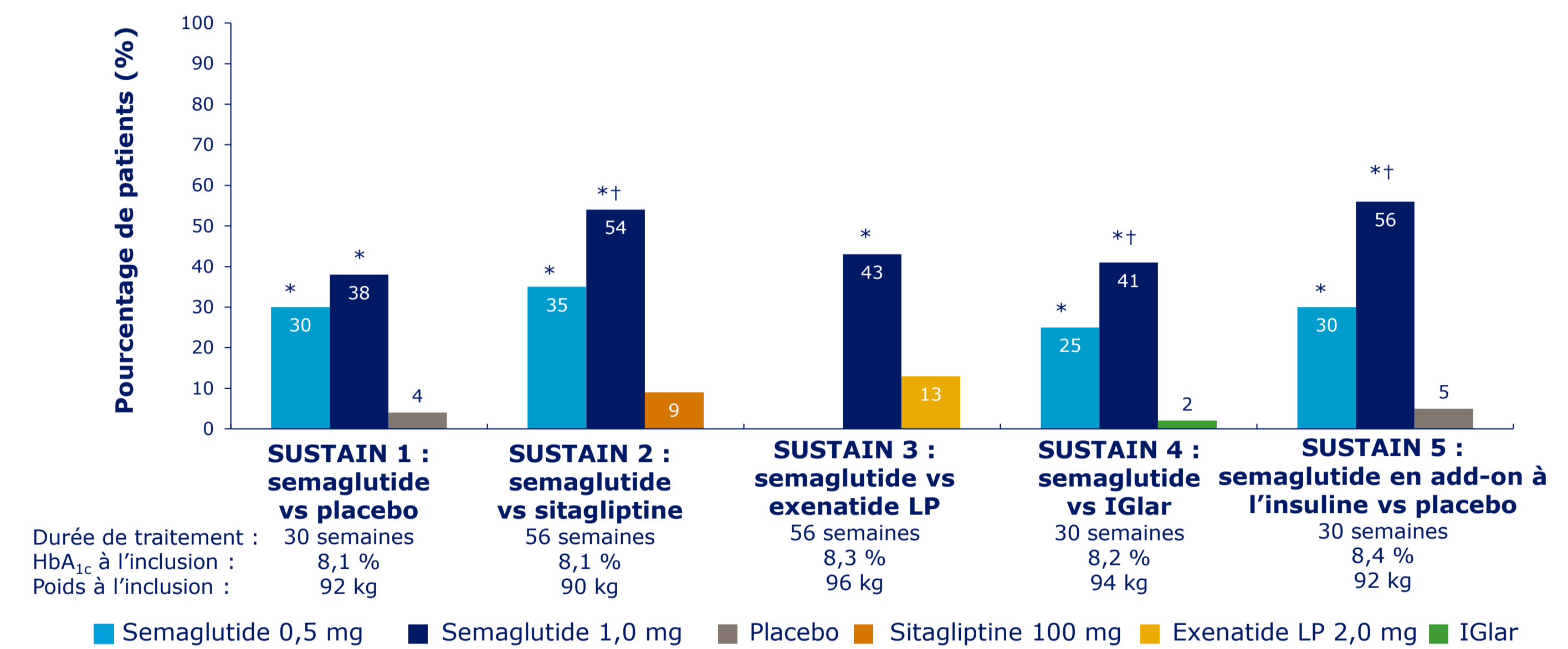


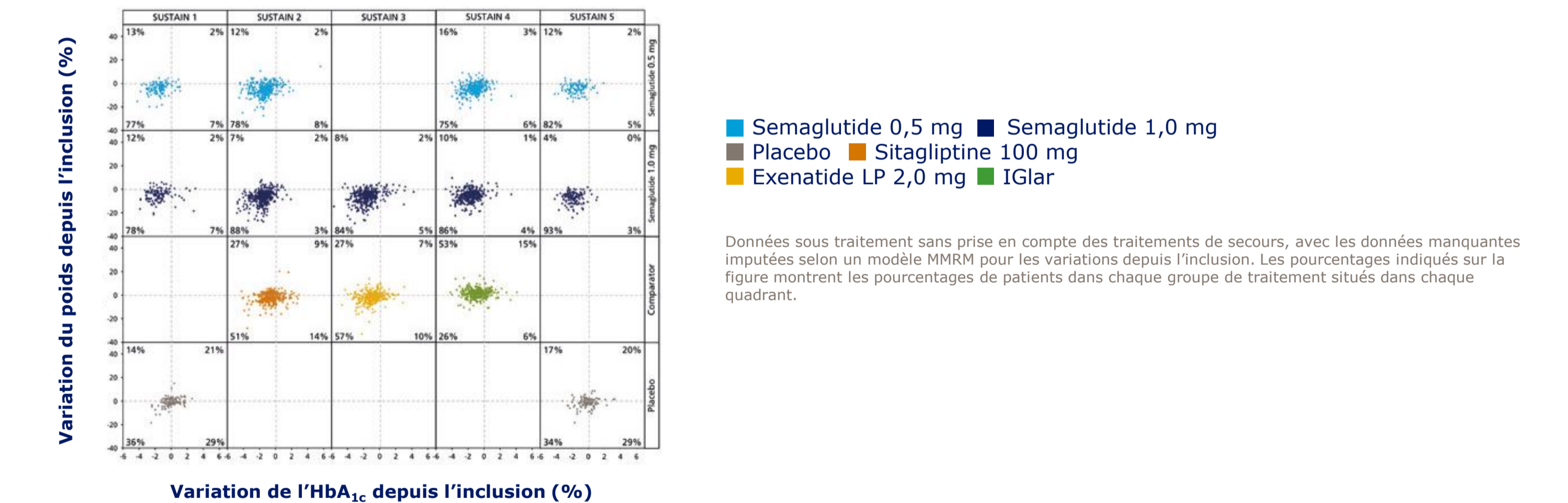
Figure 3 : pourcentage de patients répondeurs - réduction ≥ 1 % de l'HbA_{1c} + perte de poids ≥ 5 %



Variation entre l'inclusion et la fin de la période de traitement de l'HbA_{1c} versus le poids

- Une analyse de dispersion des variations individuelles des variations de l'HbA_{1c} et du poids (%) entre l'inclusion et la fin de la période de traitement est détaillée dans la figure 4.
- Le pourcentage de patients ayant présenté des réductions de l'HbA_{1c} et une perte de poids est plus important dans les bras semaglutide versus comparateurs.

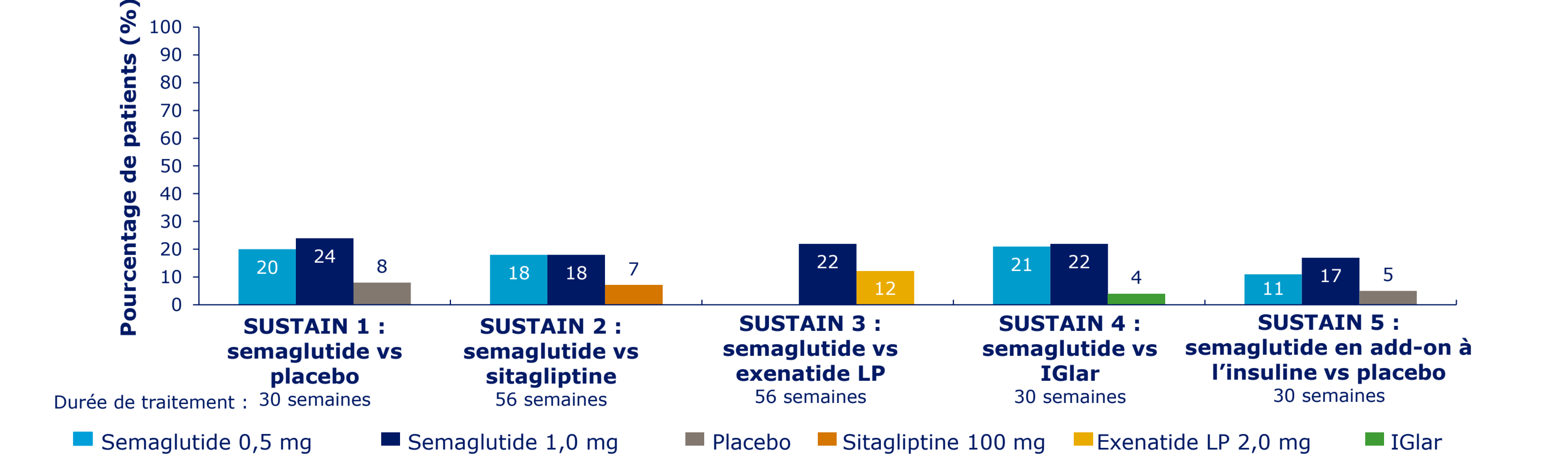
Figure 4 : analyse de dispersion des variations individuelles des variations de l'HbA_{1c} (%) et du poids (%) entre l'inclusion et la fin de la période de traitement



Tolérance

- Le semaglutide a été globalement bien toléré, avec un profil de tolérance comparable aux autres agonistes des récepteurs au GLP-1^{10,11}.
- Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment observés sous semaglutide sont gastro-intestinaux, généralement d'intensité légère à modérée et ayant tendance à s'améliorer au fil du temps³⁻⁷.
- Les nausées sont l'EI le plus fréquemment observé sous semaglutide (figure 5).
- Dans SUSTAIN 1-4, les événements hypoglycémiques sévères ou confirmés étaient moins nombreux ou comparables avec le semaglutide versus comparateurs et ce, indépendamment des AOD associés³⁻⁶. Dans SUSTAIN 5, où les patients recevaient une insuline basale, les événements ont été plus fréquents avec le semaglutide en comparaison au placebo⁷.
- Le taux d'événements hypoglycémiques sévères ou confirmés était plus élevé chez les patients recevant des sulfamides et ce, pour tous les bras de traitement¹².
- Aucun signal inattendu de tolérance n'a été observé³⁻⁷.

Figure 5 : survenue de nausées



Conclusions :

- Chez le diabétique de type 2, le pourcentage de patients répondeurs au critère composite - réduction de l'HbA_{1c} ≥ 1 % et perte de poids ≥ 5 % - est significativement plus important avec le semaglutide versus comparateurs (tous p < 0,0001).
- Ce pourcentage de patients répondeurs est généralement plus élevé avec le semaglutide 1,0 mg versus 0,5 mg, suggérant un effet dose-dépendant.
- La tolérance du semaglutide a été bonne, avec un profil de tolérance comparable à celui autres agonistes des récepteurs au GLP-1⁹⁻¹⁰.

Ces études étaient sponsorisées par Novo Nordisk et sont enregistrées dans ClinicalTrials.gov : NCT02054897, NCT01930188, NCT01885208, NCT02128932 et NCT02305381.