

# IDegLira améliore les marqueurs de risque cardio-vasculaire chez les diabétiques de type 2 (DT2) insuffisamment contrôlés sous insuline basale : analyses de DUAL II et DUAL V

Auteurs : Disse Emmanuel<sup>1</sup>, Vilsbøll Tina<sup>2</sup>, Blevins Thomas C<sup>3</sup>, Bode Bruce<sup>4</sup>, Leiter Lawrence A<sup>5</sup>, Poulter Neil<sup>6</sup>, Thurman Jerry<sup>7</sup>, Agner Bue F Ross<sup>8</sup>, Lehmann Lucine<sup>8</sup>, Jaekel Elmar<sup>9</sup> - Poster N° P314

<sup>1</sup>Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite, France; <sup>2</sup>Steno Diabetes Centre, Copenhagen, Danemark; <sup>3</sup>Texas Diabetes and Endocrinology, Austin, TX, Etats-Unis; <sup>4</sup>Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, Etats-Unis; <sup>5</sup>University of Toronto, Toronto, ON, Canada; <sup>6</sup>Imperial College London, London, Royaume-Uni; <sup>7</sup>SSM Medical Group, St. Charles, MO, Etats-Unis <sup>8</sup>Novo Nordisk A/S, Søborg, Danemark; <sup>9</sup>Hannover Medical School, Hannover, Allemagne.

## Introduction

- L'efficacité et la tolérance d'insuline degludec/liraglutide (IDegLira) a été démontrée chez les diabétiques de type 2 dans le programme d'études cliniques DUAL.
- Dans DUAL II et DUAL V, des patients insuffisamment contrôlés sous insuline basale ont été inclus. Des diminutions plus importantes de l'HbA<sub>1c</sub> ont été observées avec IDegLira versus insuline degludec (IDeg, cappée à 50 U) dans DUAL II<sup>1</sup> et versus la poursuite de la titration de l'insuline glargine (IGlar U100) dans DUAL V<sup>2</sup>.
- La tolérance cardio-vasculaire des composants d'IDegLira a été déjà établie dans des études spécifiques. Le liraglutide a permis une réduction significative du risque d'évènements cardiaques majeurs versus placebo dans l'étude LEADER<sup>3</sup> et il a été rapporté dans l'étude DEVOTE<sup>4</sup> une non-infériorité d'IDeg versus IGlar U100 sur les critères cardio-vasculaires d'évaluation.

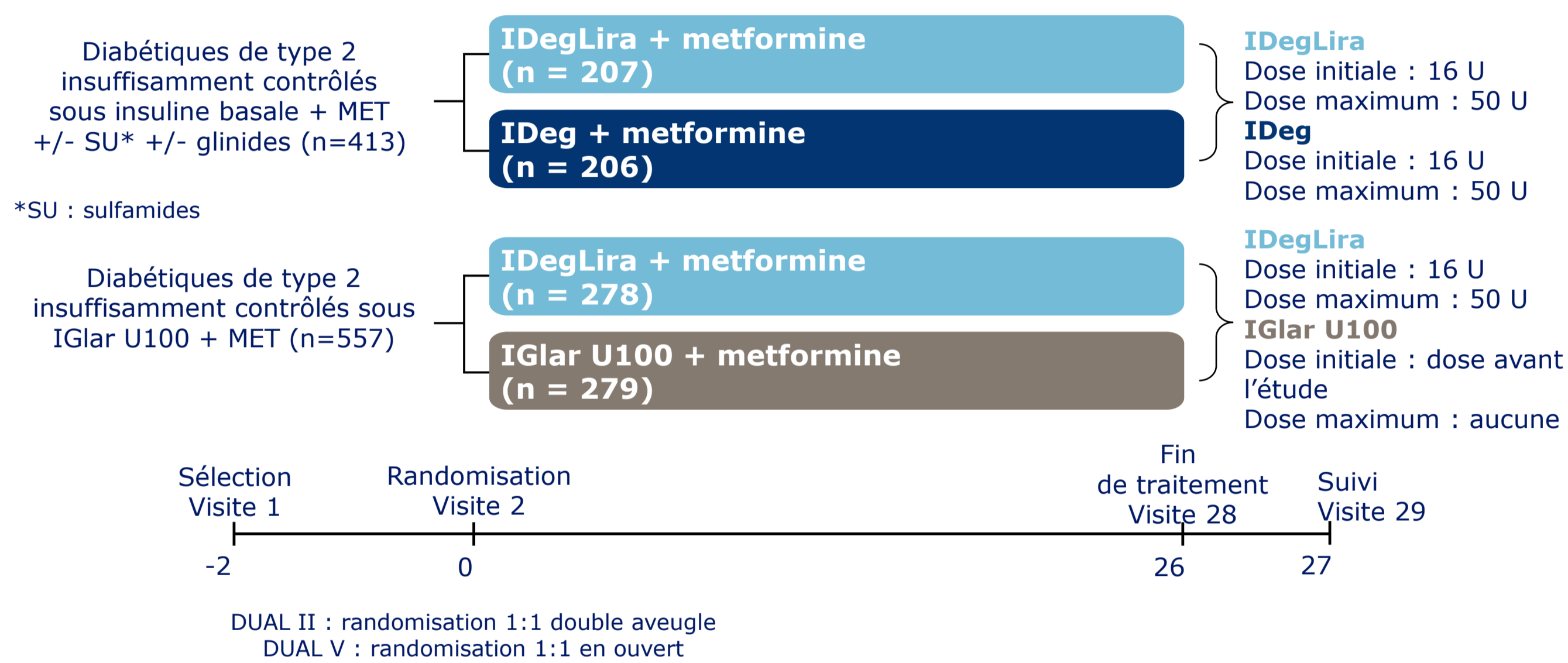
## Objectifs

- Cette analyse post-hoc s'est intéressée à l'effet d'IDegLira sur les marqueurs de risque cardio-vasculaire, versus insuline degludec (DUAL II) et versus insuline glargine U100 (DUAL V), les deux en association avec la metformine pendant 26 semaines.

## Méthodes

- Les schémas des études DUAL II et DUAL V sont résumés dans la figure 1.
- Dans DUAL II, des adultes insuffisamment contrôlés (HbA<sub>1c</sub> 7,5-10 %) sous insuline basale (20-40 U) et ADO(s) ont été randomisés en double aveugle selon un schéma 1:1 pour recevoir IDegLira ou IDeg (tous deux cappés à 50U), les deux en association avec la même dose de metformine administrée avant l'étude pour une durée de 26 semaines.
- Dans DUAL V, des adultes insuffisamment contrôlés (HbA<sub>1c</sub> 7,5-10 %) sous IGlar U100 (20-50U) et metformine ont été randomisés selon un schéma 1:1 pour recevoir IDegLira ou poursuivre la titration d'IGlar, les deux en association avec la même dose de metformine administrée avant l'étude pour une durée de 26 semaines.
- Dans les deux études, IDegLira et ses comparateurs ont été ajustés deux fois par semaine, avec une titration ayant pour cible de glycémie à jeun (GAJ) de 72-90 mg/dl.

Figure 1 : schéma des études DUAL II et DUAL V



## Analyse statistique

- Les variations de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, du poids et du bilan lipidique entre l'inclusion et la fin de la période de traitement ont été analysées selon un modèle de covariance avec le traitement, la région/le pays et les principaux facteurs de stratification comme effets fixes et la réponse depuis l'inclusion comme covariables.
- Pour les lipides et les marqueurs de risque cardio-vasculaire, les réponses et les valeurs initiales ont bénéficié d'une transformation logarithmique avant l'analyse.
- Les données manquantes ont été imputées selon le modèle LOCF (dernière observation renseignée).

## Résultats

- A l'inclusion, les groupes de traitement étaient comparables en termes de caractéristiques démographiques et cliniques pour les deux études DUAL II et DUAL V (tableau 1).
- Les pourcentages d'arrêts de traitement sont comparables entre les deux bras de chaque étude :
  - Dans DUAL II, 32 (16 %) arrêts de traitement dans le bras IDegLira et 35 (17 %) dans le bras IDeg.
  - Dans DUAL V, 28 (10 %) arrêts de traitement dans le bras IDegLira et 14 (5 %) dans le bras IGlar U100.
- La diminution de l'HbA<sub>1c</sub> est significativement supérieure avec IDegLira en comparaison à IDeg dans DUAL II (DET - différence estimée entre les traitements : -1,1% IC 95% [-1,3; -0,8], p<0,0001).
- La différence est également significative dans DUAL V avec IDegLira versus la poursuite de la titration d'IGlar U100 (DET : -0,59% IC 95% [-0,74; -0,45], p<0,001).

Tableau 1 : caractéristiques patients à l'inclusion dans chaque bras de traitement des études DUAL II et DUAL V

	DUAL II		DUAL V	
	IDegLira	IDeg	IDegLira	IGlar U 100
<b>Totalité de l'échantillon, n</b>	199	199	278	279
<b>Femmes, %</b>	44	47	49	51
<b>Âge, années</b>	57 ± 9	58 ± 11	58 ± 10	59 ± 9
<b>Origine ethnique (1), %</b>				
Caucasiens	79	76	94	95
Afro-américains	5	5	2	2
Asiatiques	17	18	3	3
Autres	0	1	0	0
<b>Origine ethnique (2), %</b>				
Hispanique ou latino	8,0	12,1	38,5	47,7
Non-hispaniques ou latino	92,0	87,9	61,5	52,3
<b>Poids, kg</b>	95,4 ± 19,4	93,5 ± 20,0	88,3 ± 17,5	87,3 ± 15,8
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>	33,6 ± 5,7	33,8 ± 5,6	31,7 ± 4,4	31,7 ± 4,5
<b>Durée du diabète, années</b>	10 ± 6	11 ± 7	12 ± 7	11 ± 7
<b>HbA<sub>1c</sub> %</b>	8,7 ± 0,7	8,8 ± 0,7	8,4 ± 0,9	8,2 ± 0,9
<b>GAJ, mg/dL</b>	175 ± 52	173 ± 56	161 ± 48	160 ± 52
<b>Dose d'insuline basale à la sélection, U</b>	29 ± 8	29 ± 8	31 ± 10	32 ± 10

Valeurs moyennes +/- DS excepté indication contraire; GAJ = glycémie à jeun

## Pression artérielle et fréquence cardiaque

- Dans les deux études, la diminution de la PAS est significativement plus importante avec IDegLira versus les insulines basales de comparaison (tableau 2).
- Il n'a pas été observé de différence significative concernant les valeurs de la PAD depuis l'inclusion entre IDegLira et les insulines basales de comparaison (tableau 2).
- Une faible augmentation - mais statistiquement significative - de la fréquence cardiaque a été observée avec IDegLira versus les insulines basales de comparaison (tous p < 0,001)(tableau 2).

## Références bibliographiques :

- Buse et al. Diabetes Care 2014;37:2926-33.
- Lingvay et al. JAMA 2016;315:898-907.
- Marso et al. N Engl J Med 2016;375:311-22.
- Novo Nordisk A/S. DEVOTE Headline Results. 2016. Available from: [https://www.novonordisk.com/content/dam/Denmark/HQ/investors/irmaterial/investor\\_presentations/2016/20161130-DEVOTE%20conf%20call%20presentation.pdf](https://www.novonordisk.com/content/dam/Denmark/HQ/investors/irmaterial/investor_presentations/2016/20161130-DEVOTE%20conf%20call%20presentation.pdf)

Société Française d'Endocrinologie, 11-14 Octobre 2017, Poitiers, France - Poster N°P314

## Poids

- Une perte de poids significativement plus importante a été constatée avec IDegLira versus les insulines basales de comparaison (tableau 2).

Tableau 2 : évolution de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et du poids dans les études DUAL II et DUAL V

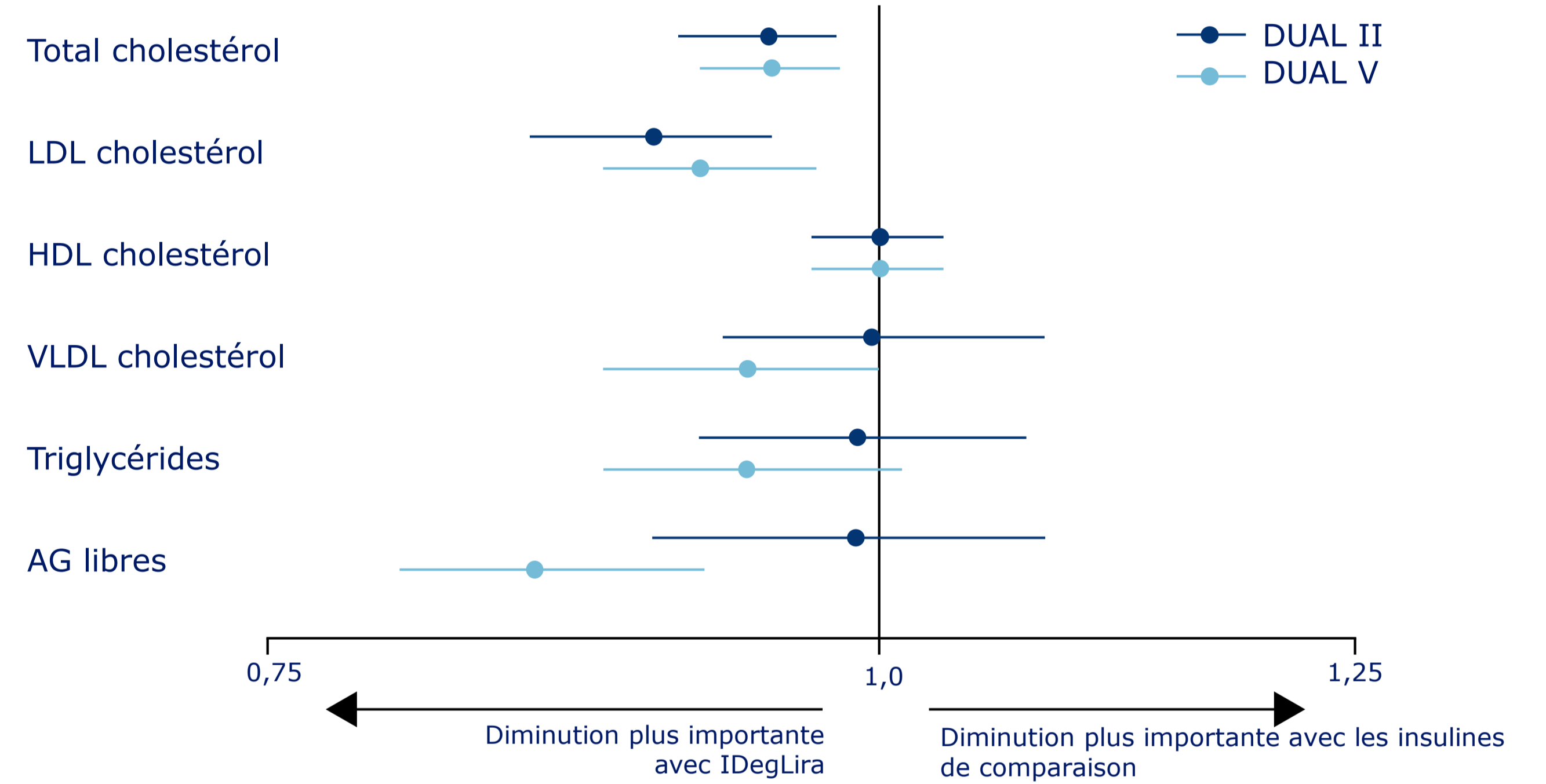
	DUAL II			DUAL V	
	IDegLira (n = 199)	IDeg (n = 199)	IDegLira vs IDeg DET [IC <sub>95</sub> ], p	IDegLira (n = 278)	Poursuite titration IGlar U 100 (n = 279)
<b>Pression sanguine, mmHg</b>					
Inclusion : PAS	132,4	132,4		133,0	133,0
Δ PAS	-5,4	-1,7	-3,7 [6,1 ; -1,3]*	-3,7	-0,2
Inclusion : PAD	79,1	79,1		79,4	78,7
Δ PAD	-1,4	-0,7	-0,7 [-2,1 ; 0,7], NS	-0,8	-1,4
<b>Inclusion : FC, bpm</b>	76,7	76,9	2,9 [1,4 ; 4,5]*	74,9	74,0
Δ FC, bpm	2,5	-0,6		3,1	-0,2
<b>Inclusion : poids, kg</b>	95,4	93,5	-2,5 [3,2 ; -1,8]**	88,3	87,3
Δ poids, kg	-2,7	0,0		-1,4	1,8

\* P < 0,05; \*\* p < 0,0001. Données sur la totalité de l'échantillon (FAS). Données manquantes imputées en LOCF. Les différences entre les traitements ont été estimées selon un modèle ANCOVA avec le traitement, la région/le pays et les principaux facteurs de stratification comme effets fixes et la réponse depuis l'inclusion comme covariable. PAS = pression artérielle systolique; PAD = pression artérielle diastolique; NS = non significatif

## Profil lipidique

- Le profil lipidique s'est amélioré avec IDegLira dans les deux études (figure 2) :
  - Diminution significativement plus importante du cholestérol total avec IDegLira versus insulines de comparaison (ratio estimé de traitement - RET = 0,95 [0,91; 0,98], p<0,05 et 0,95 [0,92; 0,98], p<0,001 pour DUAL II et DUAL V, respectivement).
  - Diminution significativement plus importante du LDL-c avec IDegLira versus insulines de comparaison (RET = 0,90 [0,85; 0,95], p<0,001 et 0,92 [0,88;0,97], p<0,05 pour DUAL II et DUAL V, respectivement).
  - Pas de différence significative pour le HDL-c entre IDegLira et les insulines de comparaison (RET = 1,00 [0,97; 1,03], p=NS et 1,00 [0,97; 1,03], p=NS pour DUAL II et DUAL V, respectivement).
  - Pas de différence significative pour les VLDL entre IDegLira et les insulines de comparaison (RET = 1,00 [0,93; 1,08], p=NS et 0,94 [0,88; 1,00], p=NS pour DUAL II et DUAL V, respectivement).
  - Pas de différence significative pour les triglycérides entre IDegLira et les insulines de comparaison (RET = 0,99 [0,92; 1,07], p=NS et 0,94 [0,88;1,01], p=NS pour DUAL II et DUAL V, respectivement).
  - Une différence significativement plus importante a été observée en terme de diminution des acides gras en faveur d'IDegLira versus IGlar U100 dans DUAL V (RET=0,85 [0,80; 0,92], p<0,001), mais pas dans DUAL II versus IDeg (RET = 0,99 [0,90; 1,08], p=NS).

Figure 2 : comparaison des variations du bilan lipidique depuis l'inclusion avec IDegLira versus insulines de comparaison dans les études DUAL II et DUAL V

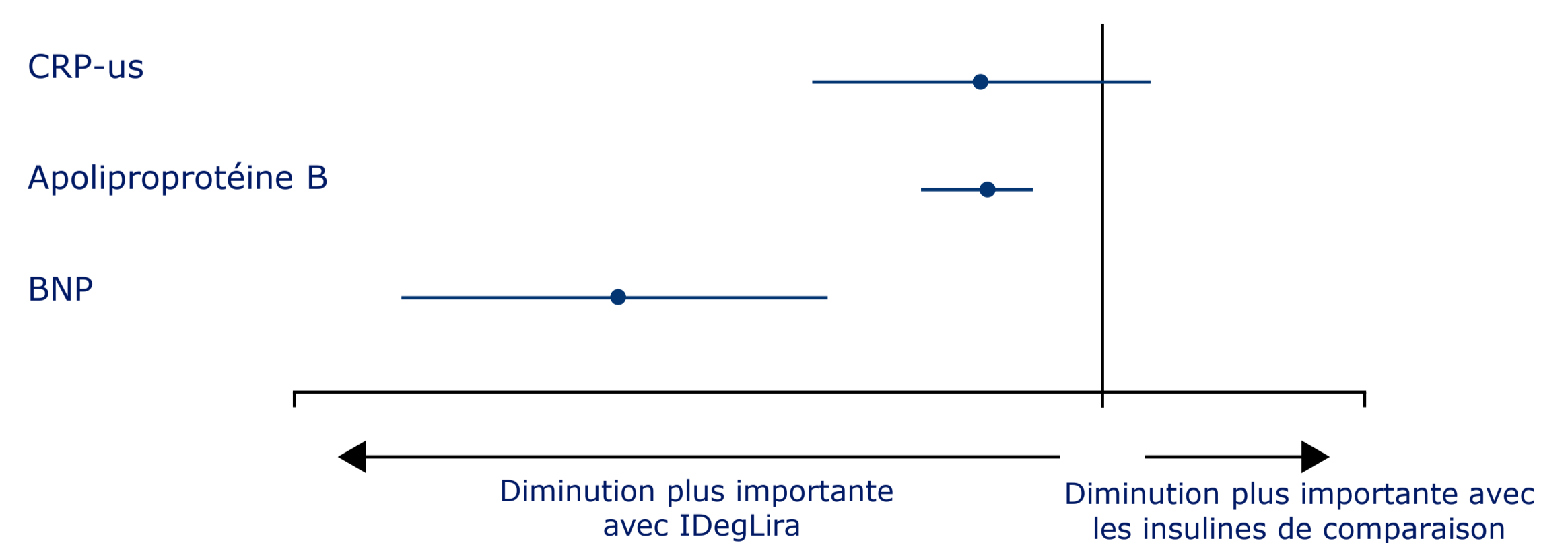


Ratios estimés de traitement (ETR) avec IC 95 %. Modèle ANCOVA avec le traitement, la région/le pays et les principaux facteurs de stratification comme effets fixes et la réponse depuis l'inclusion comme covariable. Les réponses et les valeurs initiales ont bénéficié d'une transformation logarithmique avant l'analyse. Données sur la totalité de l'échantillon (FAS). Les données manquantes ont été imputées selon le modèle LOCF (dernière observation renseignée).

## Marqueurs de risque cardio-vasculaire supplémentaires (mesurés seulement dans DUAL II)

- La CRP-us (ultra sensible) est comparable entre IDegLira et IDeg après 26 semaines de traitement (figure 3)(RET=0,90 [0,78; 1,04], p=NS).
- L'apolipoprotéine B est significativement plus basse avec IDegLira versus IDeg (RET=0,92 [0,88; 0,95], p<0,0001).
- Le BNP (Brain Natriuretic Peptide) est significativement plus bas avec IDegLira versus IDeg (RET= 0,66 [0,55; 0,79], p<0,0001) (Figure 3).

Figure 3 : comparaison des variations des marqueurs de risque CV depuis l'inclusion avec IDegLira versus IDeg dans l'étude DUAL II



Ratios estimés de traitement (ETR) avec IC 95 %. Modèle ANCOVA avec le traitement, la région/le pays et les principaux facteurs de stratification comme effets fixes et la réponse depuis l'inclusion comme covariable. Les réponses et les valeurs initiales ont bénéficié d'une transformation logarithmique avant l'analyse. Données sur la totalité de l'échantillon (FAS). Les données manquantes ont été imputées selon le modèle LOCF (dernière observation renseignée).

## Conclusions :

- IDegLira est supérieur à IDeg en terme de réduction de l'HbA<sub>1c</sub> avec une diminution significativement plus importante en comparaison à IGlar U100.
- Le traitement par IDegLira est associé à une diminution significativement plus importante de la PAS, une légère mais significative accélération de la fréquence cardiaque, une diminution significative du poids versus insulines de comparaison dans les études DUAL II et DUAL V.
- Le profil lipidique s'est amélioré sous IDegLira dans les deux études : les valeurs de cholestérol total et de LDL-cholestérol étaient significativement plus basses versus insulines de comparaison, de même que les acides gras libres dans DUAL V et l'apolipoprotéine B dans DUAL II.
- Dans DUAL II, les taux de BNP étaient significativement plus faibles avec IDegLira versus IDeg après 26 semaines de traitement et les valeurs de CRP-ultrasensible (CRP-us) étaient comparables.
- En conclusion, IDegLira, en comparaison à un traitement par insuline basale, est associé à une amélioration globale des marqueurs de risque cardio-vasculaire après 26 semaines de traitement, ce qui est à mettre en relation avec le composant liraglutide de cette combinaison.

Cette analyse des études DUAL II et V était sponsorisée par Novo Nordisk et est enregistrée dans ClinicalTrials.gov : NCT01392573 et NCT01952145.