

IDegLira : une étude Européenne d'efficacité-tolérance dans les conditions de la « vraie vie »

Auteurs : Gourdy Pierre¹, Price Hermione², Schultes Bernd³, Prager Rudolph⁴, Phan Tra-Mi⁵, Thorsted Brian L⁶, Blüher Matthias⁷ - Poster N° P322

¹CHU Toulouse, France; ²The Royal Bournemouth and Christchurch Hospitals NHS Foundation Trust and Southern Health, Bournemouth, Royaume Uni; ³eSwiss Medical & Surgical Center, St Gallen, Suisse; ⁴Department of metabolic disorders and nephrology, Hietzing hospital, Vienna, Autriche; ⁵Novo Nordisk Region Europe A/S, Copenhagen, Danemark; ⁶Novo Nordisk A/S, Bagsværd, Copenhagen, Danemark; ⁷Department of Medicine, University of Leipzig, Leipzig, Allemagne

Introduction

- IDegLira est une combinaison à ratio fixe de l'insuline basale à longue durée d'action (insuline degludec, 100 unités/ml) et d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 (AR-GLP-1) administré en une prise par jour, le liraglutide (3,6 mg/dl).
- Le programme de développement clinique DUAL a montré un profil d'efficacité et de tolérance favorable pour IDegLira chez les diabétiques de type 2 naïfs d'insuline et chez les patients insuffisamment contrôlés sous AR-GLP-1 ou insuline basale.
- IDegLira permet un contrôle glycémique supérieur tout en réduisant les principaux effets indésirables (EI) associés à l'insuline (hypoglycémies et prise de poids) et aux AR-GLP-1 (EI gastro-intestinaux) 1-5.
- En Europe, les recommandations d'initiation sont les suivantes : 10 doses unitaires (10 U insuline degludec/0,36 mg liraglutide) pour les patients sous ADO et 16 doses unitaires (16 U insuline degludec/0,58 mg liraglutide) pour les patients sous AR-GLP-1 ou insuline basale.

Objectifs

- Cette étude, EXTRA, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'IDegLira dans des conditions de pratique médicale courante.

Méthodes

- L'étude EXTRA est une étude Européenne multicentrique rétrospective ayant inclus des diabétiques de type 2, âgés d'au moins 18 ans, ayant débuté un traitement par IDegLira au moins 6 mois avant la collecte des données et avec - au minimum - des valeurs disponibles d'HbA_{1c} à l'inclusion et après 6 mois de traitement.
- Les caractéristiques cliniques ont été documentées à l'inclusion (données les plus récentes au cours des 6 mois précédant la 1ère prescription d'IDegLira), puis à 6 et 12 (si disponible) mois (+/- 45 jours) après l'initiation d'IDegLira.
- Le critère principal d'évaluation était la variation de l'HbA_{1c} entre l'inclusion et 6 mois après l'initiation d'IDegLira.
- Les critères secondaires, quand les données étaient disponibles, ont évalué le pourcentage de patients ayant atteint des objectifs cibles d'HbA_{1c} prédéfinis, la glycémie à jeun (GAJ), la variation du poids, l'incidence des hypoglycémies et la dose d'insuline.
- Les hypoglycémies comprenaient les épisodes non sévères et sévères, ces derniers étant définis par le recours à une tierce personne pour administrer des hydrates de carbone, du glucagon ou toute autre action corrective.

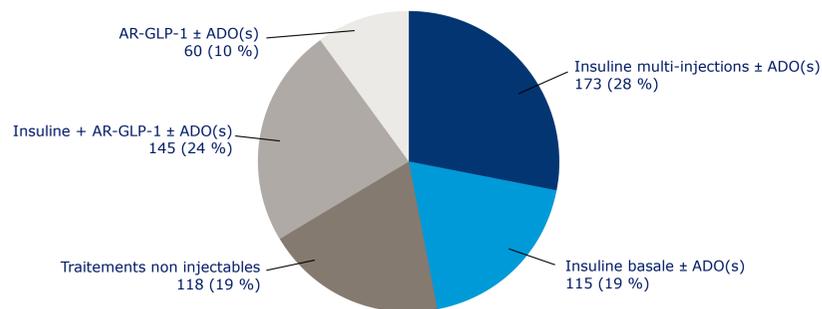
Analyses statistiques

- Les analyses statistiques pour les critères de tolérance et d'efficacité ont été réalisées sur l'échantillon de patients analysables pour l'efficacité (tous les patients ayant suivi leur traitement par IDegLira pendant au moins 6 mois, avec au moins une mesure de l'HbA_{1c} à 6 mois, n=566).
- La significativité des variations depuis l'inclusion de l'HbA_{1c} et du poids a été établie grâce à un t-test pour des échantillons appariés.
- Un modèle de régression logistique a été utilisé pour l'analyse de l'obtention des niveaux cibles d'HbA_{1c} avant et après l'exposition à IDegLira.
- L'incidence des hypoglycémies dans les 6 premiers mois suivant l'initiation d'IDegLira a été comparée à celle des 6 mois précédents grâce à un modèle de régression de Poisson.

Résultats

- Au total, 611 patients ont été inclus dans 61 centres de 5 pays (Autriche, Allemagne, Suède, Suisse et Royaume-Uni).
- Les traitements à l'inclusion étaient les suivants : ADO(s) (85,1 %), agonistes des récepteurs au GLP-1 (34 %) et/ou des insulines (69,7 % : 60,4 % d'insuline basale, 26,7 % d'insuline prandiale) et sont représentés dans la figure 1.
- Les caractéristiques des patients à l'inclusion de la totalité de l'échantillon sont détaillées dans le tableau 1 et sont comparables à celles des patients analysables pour l'efficacité.

Figure 1 : traitements à l'inclusion



Nombre de patients (% de patients) sur la totalité de l'échantillon.

Tableau 1 : caractéristiques patients à l'inclusion pour la totalité de la population de l'étude et les différents sous-groupes de traitement

	Tous	Traitement non injectable	AR-GLP-1 ± ADO(s)	Insuline basale ± ADO(s)	Insuline + AR-GLP-1 ± ADO(s)	Insuline multi-injections ± ADO(s)
Totalité de l'échantillon, n	611	118	60	115	145	173
Origine ethnique, %						
Caucasiens	97,4	94,9	96,7	95,7	98,6	99,4
Asiatiques	0,8	1,7	0	1,7	0,7	0
Afro-américains	0,2	0	0	0,9	0	0
Données manquantes	1,6	3,4	3,3	1,7	0,7	0,6
Hommes, %	60,4	66,9	55,0	53,0	64,1	59,5
Âge, années	61,9 (10,5)	60,8 (10,0)	61,6 (9,3)	61,4 (10,7)	61,0 (10,1)	63,8 (11,2)
Poids, kg	102,8 (21,2)	106,2 (21,0)	103,9 (20,1)	95,4 (20,0)	106,2 (22,8)	102,3 (19,9)
IMC, kg/m²	35,1 (6,5)	35,6 (6,5)	36,2 (7,8)	33,0 (5,9)	35,9 (6,8)	35,0 (5,9)
HbA_{1c}, %	8,5 (1,5)	8,9 (1,8)	8,7 (1,4)	8,3 (1,5)	8,3 (1,3)	8,4 (1,5)
GAJ, mg/dL	188,7 (65,3)	195,8 (75,6)	213,0 (68,2)	165,2 (55,3)	186,6 (66,6)	189,8 (53,0)
Durée du diabète, années	13,2 (7,5)	9,7 (6,2)	11,0 (5,1)	12,4 (7,1)	12,9 (8,0)	16,3 (7,7)

Valeurs moyennes +/- DS excepté indication contraire. Données sur la totalité de l'échantillon.

Références bibliographiques :

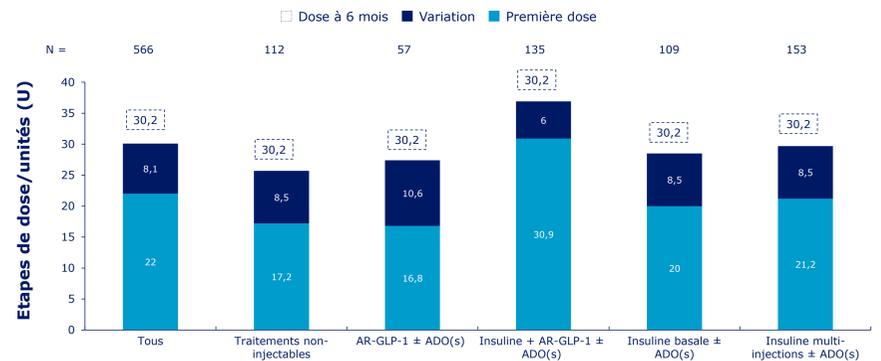
- Gough et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:885-93.
- Buse et al. *Diabetes Care* 2014;37:2926-33.
- Linjawi et al. *Diabetes Ther* 2017;8:101-14.
- Rodbard et al. *Diabetes Obes Metab* 2017;18:40-8.
- Lingvay et al. *JAMA* 2016;315:898-907
- Xultophy® Summary of Product Characteristics 2016. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002647/WC500177657.pdf

L'étude EXTRA (European Xultophy® Treatment Retrospective Audit) était sponsorisée par Novo Nordisk et est enregistrée dans ClinicalTrials.gov : NCT02754817

Dose d'insuline

- IDegLira a été initié à 10 U chez 15,2% des patients, >10-≤20 U chez 47,9%, >20-≤30 U chez 20,7%, >30-≤40 U chez 8,3%, >40-≤50 U chez 6,2% et >50 U chez 1,8%.
- Après 6 mois, IDegLira était titrée à une dose modérée quels que soient les sous-groupes de traitement initial (figure 2). Globalement, la dose d'IDegLira était de 30,2 U à 6 mois et de 32,0 U après 12 mois de traitement.

Figure 2 : variations de la dose d'IDegLira en fonction des traitements reçus à l'inclusion

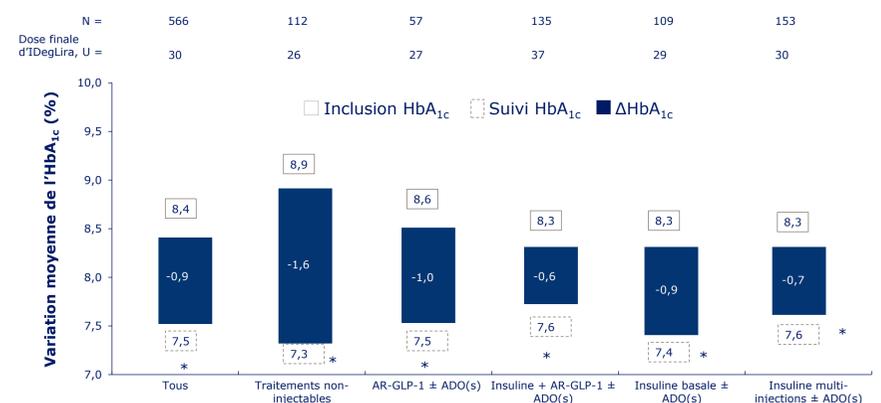


Données sur l'échantillon analysable pour l'efficacité. N = nombre de patients avec des données disponibles à 6 mois.

Contrôle glycémique

- Après 6 mois de traitement par IDegLira, le taux d'HbA_{1c} est significativement diminué de 0,9 % [-1,0; -0,8] pour la totalité de la population de l'étude (p<0,0001). Des réductions significatives ont également été constatées après 3 (-0,8%), 9 (-0,8%) et 12 (-0,6%) mois de traitement (tous p<0,0001).
- Après 6 mois, des diminutions significatives de l'HbA_{1c} ont été observées quel que soit le traitement à l'inclusion (figure 3).
- Les pourcentages de patients atteignant les seuils prédéfinis d'HbA_{1c} (≤6,5%; <7%; <7,5%; <8%) à 6 mois sont significativement plus élevés en comparaison à l'inclusion : respectivement 17,3%; 33,6%; 54,6%; 71,6% versus 6,2%; 12,5%; 27,6%; 43,3% (tous p<0,0001).
- Une diminution significative par rapport aux valeurs à l'inclusion a été observée pour la GAJ à 6 mois (-45,8 mg/dL, p<0,0001) et 12 mois (-44,5 mg/dL, p<0,05).

Figure 3 : variation de l'HbA_{1c} depuis les valeurs à l'inclusion pour la totalité de la population de l'étude et les différents sous-groupes de traitement



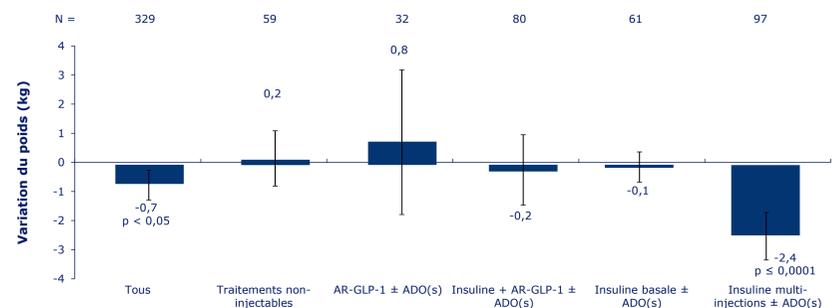
*p<0,0001.

Données sur l'échantillon analysable pour l'efficacité. N = nombre de patients avec des données disponibles.

Variation du poids

- Globalement, la perte de poids à 6 mois en comparaison aux valeurs à l'inclusion est de -0,7 kg (-1,2; -0,1) (p<0,05).
- La variation du poids dépend des traitements reçus avant l'inclusion dans l'étude, la perte de poids étant significative pour ceux qui recevaient auparavant une insuline en multi-injections +/- ADO(s) (figure 4).

Figure 4 : variations du poids à 6 mois en fonction des traitements reçus à l'inclusion



Données moyennes avec IC 95 % sur l'échantillon analysable pour l'efficacité. N = nombre de patients avec des données disponibles à 6 mois.

Hypoglycémies

- L'incidence des événements hypoglycémiques par patient-année est de 0,28 avant l'initiation d'IDegLira et de 0,06 après l'initiation. Les hypoglycémies ont été diminuées de 81 % (RR = 0,19 ; p = 0,0001) dans les 6 mois suivant l'initiation d'IDegLira.
- Aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été rapporté au cours de la période d'étude.

Conclusions :

- Dans cette première étude Européenne, multicentrique observationnelle et dans des conditions de pratique médicale courante (« vraie vie »), IDegLira administrée à des doses modérées pendant 6 mois est efficace sur l'HbA_{1c} quel que soit le traitement reçu précédemment, sur le poids (en particulier chez les patients auparavant traités par multi-injections d'insuline) avec un risque significativement réduit d'hypoglycémies.