

# Méta-analyse des études SUSTAIN 1-5 : amélioration du contrôle glycémique sous semaglutide dans le diabète de type 2

Auteurs : **Bertrand Cariou<sup>1</sup>**, **Andrew Ahmann<sup>2</sup>**, **Francis Chow<sup>3</sup>**, **Vivian Fonseca<sup>4</sup>**, **Roopa Mehta<sup>5</sup>**, **Henrik F. Thomsen<sup>6</sup>**, **Desirée Thielke<sup>6</sup>**, **John Petrie<sup>7</sup>** – Poster N° PA-126

<sup>1</sup>CHU Nantes, France; <sup>2</sup>Harold Schnitzer Diabetes Health Center, OR, Etats-Unis; <sup>3</sup>Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong; <sup>4</sup>School of Medicine, Tulane University, LA, Etats-Unis; <sup>5</sup>National Institute of Medical Sciences and Nutrition, Salvador Zubirán, Mexico City, Mexique; <sup>6</sup>Novo Nordisk A/S, Søborg, Danemark; <sup>7</sup>Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Royaume-Uni

## Contexte

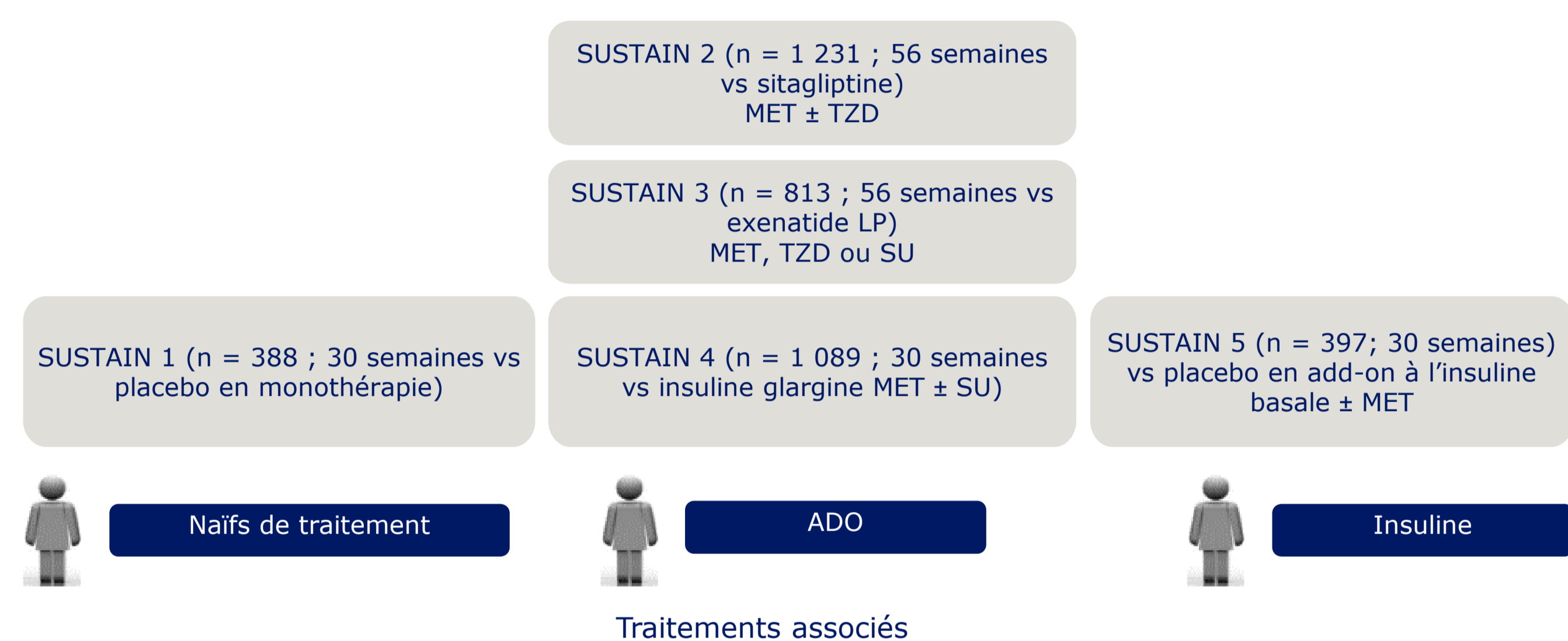
- Malgré de nombreuses options thérapeutiques disponibles, l'obtention d'un niveau cible d'HbA<sub>1c</sub> demeure un challenge pour de nombreux patients diabétiques de type 2 (DT2)<sup>1</sup>.
- Le semaglutide (NovoNordisk, Danemark) est un analogue du GLP-1 qui présente 94 % d'homologie avec le GLP-1 natif et est en cours de développement dans le traitement du diabète de type 2 (DT2)<sup>2</sup>.
- Une demi-vie d'environ un semaine lui permet une administration hebdomadaire<sup>2,3</sup>.
  - 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 C18<sup>2</sup>.
- Le programme d'étude clinique SUSTAIN (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes) a évalué l'efficacité et la tolérance du semaglutide en administration hebdomadaire et comporte 6 études de phase IIIa ayant inclus plus de 7 000 patients adultes DT2.
  - L'étude SUSTAIN 1 a évalué le semaglutide en monothérapie versus placebo chez des patients naïfs de traitement<sup>4</sup>.
  - L'étude SUSTAIN 2 a évalué le semaglutide versus un inhibiteur de DPP-4, la sitagliptine, les deux en association à 1-2 antidiabétiques oraux (ADOs)(metformine – MET et/ou thiazolidinediones – TZD)<sup>5</sup>.
  - L'étude SUSTAIN 3 a évalué le semaglutide versus un agoniste du récepteur au GLP-1 en administration hebdomadaire, l'exenatide à libération prolongée (LP), les deux en association à 1-2 ADO (MET, TZD ou SU)<sup>6</sup>.
  - L'étude SUSTAIN 4 a évalué le semaglutide versus insuline glargine (IGlar), les deux en association à 1-2 ADO (MET et/ou SU)<sup>7</sup>.
  - L'étude SUSTAIN 5 a évalué le semaglutide versus placebo, les deux en add-on à l'insuline basale<sup>8</sup>.
  - Enfin, l'étude SUSTAIN 6, étude de sécurité cardio-vasculaire a évalué le semaglutide versus placebo en association à un traitement optimal<sup>9</sup>.
- Ce poster rapporte les analyses pré-spécifiées de ces études qui avaient pour objectif d'évaluer la diminution de l'HbA<sub>1c</sub> de la glycémie à jeun (GAJ) et le pourcentage de patients atteignant les objectifs cibles d'HbA<sub>1c</sub> définis par l'*American Diabetes Association* (ADA; < 7 %) ou l'*American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE; ≤ 6,5 %)<sup>10</sup>. L'étude SUSTAIN 6 était exclue de cette analyse en raison des différences du schéma d'étude et du critère principal<sup>9</sup>.

## Méthodes

### Schéma du programme d'études cliniques SUSTAIN

- Dans les études SUSTAIN 1-5, des diabétiques de type 2 adultes (HbA<sub>1c</sub> 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 (excepté dans SUSTAIN 3), semaglutide 1,0 mg ou des comparateurs – placebo (en monothérapie ou en add-on à l'insuline), sitagliptine, exenatide LP, et insuline glargine – pendant 30 ou 56 semaines (figure 1).
- Tous les patients traités par semaglutide ont suivi le même schéma fixe de titration :
  - 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
- Les patients continuaient à recevoir leur traitement, qu'il s'agisse des ADO ou de l'insuline autorisés par les critères d'inclusion, excepté en cas de nécessité de traitement de secours.

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



## Analyses pré-spécifiées

- Les principaux critères d'évaluation étaient comparables pour toutes les études<sup>4-8</sup>.
  - Le critère principal était la variation de l'HbA<sub>1c</sub> entre l'inclusion et la fin de la période de traitement.
  - Les critères secondaires détaillés dans le poster comprennent la variation de l'HbA<sub>1c</sub> depuis l'inclusion, la GAJ, le pourcentage de patients atteignant les cibles d'HbA<sub>1c</sub> < 7 % ou ≤ 6,5 % et le taux d'hypoglycémies pour 100 patients-année d'exposition (PAE).
- Les analyses d'efficacité sont issues des patients randomisés et exposés (données sous traitement collectées avant l'administration de traitement de secours). Les groupes de traitement pour les critères continus ont été comparés selon un modèle mixte de mesures répétées (MMRM). Les critères binaires ont été analysés selon un modèle de régression logistique où les données manquantes ont été imputées selon le modèle MMRM puis dichotomisés. MET, metformine; ADO, antidiabétiques oraux; SU, sulfamides TZD, thiazolidinediones

## Résultats

- Au total, 3 918 diabétiques de type 2 (HbA<sub>1c</sub> 7,0-10,0/10,5%) ont été randomisés pour recevoir une fois par semaine semaglutide 0,5 mg ou 1,0 mg s.c. versus comparateurs (tableau 1).
- Les caractéristiques à l'inclusion dans les études SUSTAIN 1-5 sont détaillées dans le tableau 1<sup>4-8</sup>.
  - 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 comparateurs<sup>4-8</sup>.
- Les taux initiaux d'HbA<sub>1c</sub> et l'âge moyen étaient comparables entre les études.
- Des différences dans la durée d'évolution du diabète – correspondant au profil des patients inclus – ont été observées entre les études.

Tableau 1 : disposition des patients et caractéristiques à l'inclusion dans les études SUSTAIN 1-5

	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 add-on à l'insuline vs placebo 30 semaines
<b>Disposition des patients, n (%)</b>					
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)
<b>Caractéristiques à l'inclusion, moyennes (DS)</b>					
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)
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,1 (0,9)	8,1 (0,9)	8,3 (1,0)	8,2 (0,9)	8,4 (0,8)
GAJ (mg/dL)	175,7 (48,2)	169,4 (40,7)	189,0 (48,7)	175,3 (51,2)	155,9 (53,7)
GPP incrementale	45,3 (39,2)	51,0 (37,6)	39,7 (33,5)	43,4 (35,1)	55,5 (43,1)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	32,9 (7,7)	32,5 (6,2)	33,8 (6,7)	33,0 (6,5)	32,2 (6,2)

\* Basé sur le profil glycémique en automesure sur 7 points

## Contrôle glycémique

- La diminution moyenne de l'HbA<sub>1c</sub> entre l'inclusion et la fin de la période de traitement est constamment plus importante sous semaglutide versus comparateurs (figure 2).
  - L'HbA<sub>1c</sub> a diminué de 1,2-1,5 % avec semaglutide 0,5 mg et de 1,5-1,8 % avec semaglutide 1,0 mg versus 0,02-0,1 % avec le placebo et 0,5-0,9 % pour les comparateurs actifs (tous p < 0,0001).
  - Les différences estimées entre les traitements (DET) versus comparateurs sont détaillées dans le tableau 2.
- Le pourcentage de patients atteignant les objectifs cibles d'HbA<sub>1c</sub> < 7 % (figure 3) et ≤ 6,5 %, est également plus important avec semaglutide 0,5 mg et 1,0 mg vs les comparateurs.
- Les diminutions de la GAJ ont été plus importantes avec le semaglutide versus comparateurs (29,1- 45,2 mg/dl avec semaglutide 0,5 mg et 42,4-51,2 mg/dl avec semaglutide 1,0 mg versus 8,5-9,9 mg/dl avec le placebo et 19,8-38,2 mg/dl pour les comparateurs actifs; p ≤ 0,0002 excepté pour semaglutide 0,5 mg versus insuline glargine).
- Le semaglutide 1,0 mg a diminué significativement la moyenne des GPP incrémentales depuis l'inclusion versus tous les comparateurs dans les études SUSTAIN 1 à 5 (DET; tous p < 0,02).
  - Les diminutions de la GPP sont également significativement plus importantes avec semaglutide 0,5 mg versus insuline glargine et placebo en add-on à l'insuline, dans les études SUSTAIN 4 et 5, respectivement (tous p ≤ 0,003).

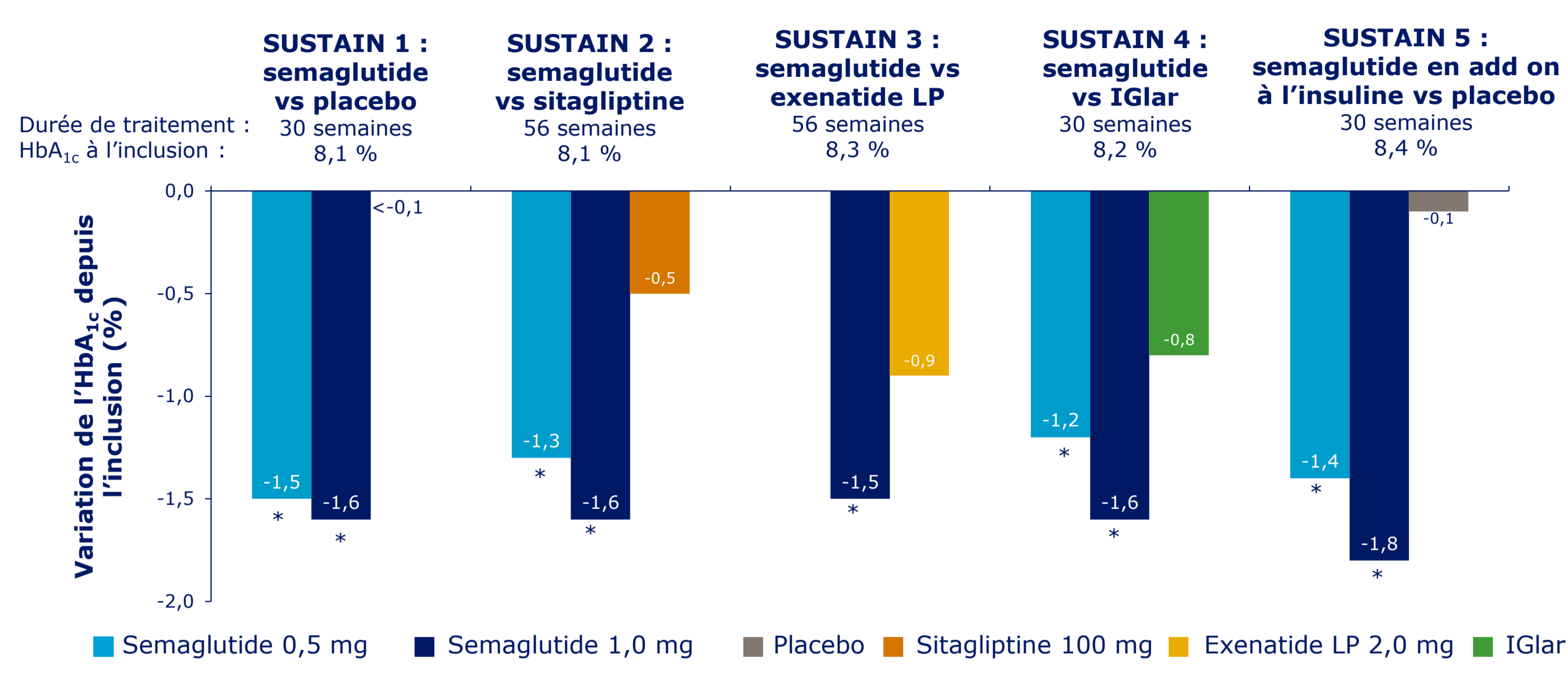
## Références bibliographiques :

- del Cañizo-Gómez FJ, Moreira-Andrés MN. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 65(2): 125-33
- Lau J et al. *J Med Chem* 2015; 58(18): 7370-80
- Kapitza C et al. *J Clin Pharmacol* 2015; 55(5): 497-504
- 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*. 2016;65(Suppl 1):A49.
- Aroda VR et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(5):355-66
- Rodbard H et al. *Diabetologia* 2016; 59(Suppl. 1): S364-5
- Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834-44
- Inzucchi SE et al. *Diabetes Care* 2015; 38(1): 140-9
- Garber AJ et al. *Endocr Pract* 2017; 23(2): 207-38

## Conclusions :

- Le semaglutide en administration s.c. hebdomadaire est supérieur aux comparateurs en terme de réduction de l'HbA<sub>1c</sub> depuis les valeurs à l'inclusion et ce, quel que soit le profil des patients DT2 allant des patients naïfs de traitement à ceux à un stade avancé de la maladie diabétique traités par insuline.
- Des pourcentages significativement plus élevés de patients atteignant les objectifs cibles de l'ADA et de AAACE (< 7 % et ≤ 6,5 %) ont été obtenus avec le semaglutide versus comparateurs.
- Les taux d'hypoglycémie sévère ou symptomatique confirmée étaient généralement faibles chez les patients traités par semaglutide et une élévation n'est rapportée qu'en cas d'association aux sulfamides et/ou à l'insuline.
- La tolérance du semaglutide a été bonne, avec un profil de tolérance comparable à celui autres agonistes des récepteurs au GLP-1<sup>4-8</sup>.

Figure 2 : variation estimée de l'HbA<sub>1c</sub> entre l'inclusion et la fin du traitement dans les études SUSTAIN 1-5



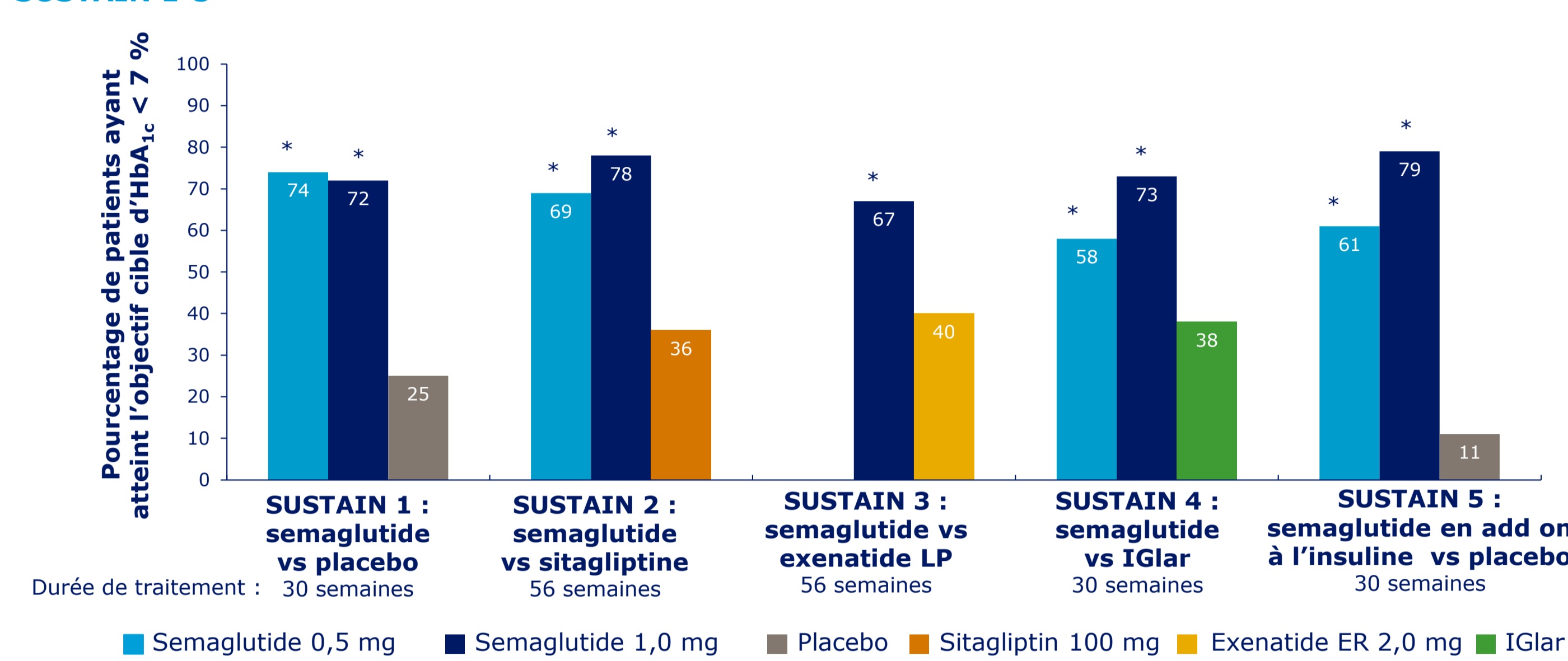
\* Tous p < 0,0001 versus comparateurs.

Tableau 2 : différences estimées entre les traitements (DET) pour la variation de l'HbA<sub>1c</sub> depuis l'inclusion versus comparateurs dans les études SUSTAIN 1-5

	Semaglutide 0,5 mg DET [IC <sub>95</sub> ]	Semaglutide 1,0 mg DET [IC <sub>95</sub> ]
<b>SUSTAIN 1 :</b> Semaglutide vs placebo	-1,43 [-1,71;-1,15]	-1,53 [-1,81;-1,25]
<b>SUSTAIN 2 :</b> Semaglutide vs sitagliptine 100 mg	-0,77 [-0,92;-0,62]	-1,06 [-1,21;-0,91]
<b>SUSTAIN 3 :</b> Semaglutide vs exenatide LP 2,0 mg	N/A	-0,62 [-0,80;-0,44]
<b>SUSTAIN 4 :</b> Semaglutide vs IGLar	-0,38 [-0,52;-0,24]	-0,81 [-0,96;-0,67]
<b>SUSTAIN 5 :</b> Semaglutide vs placebo	-1,35 [-1,61;-1,10]	-1,75 [-2,01;-1,50]

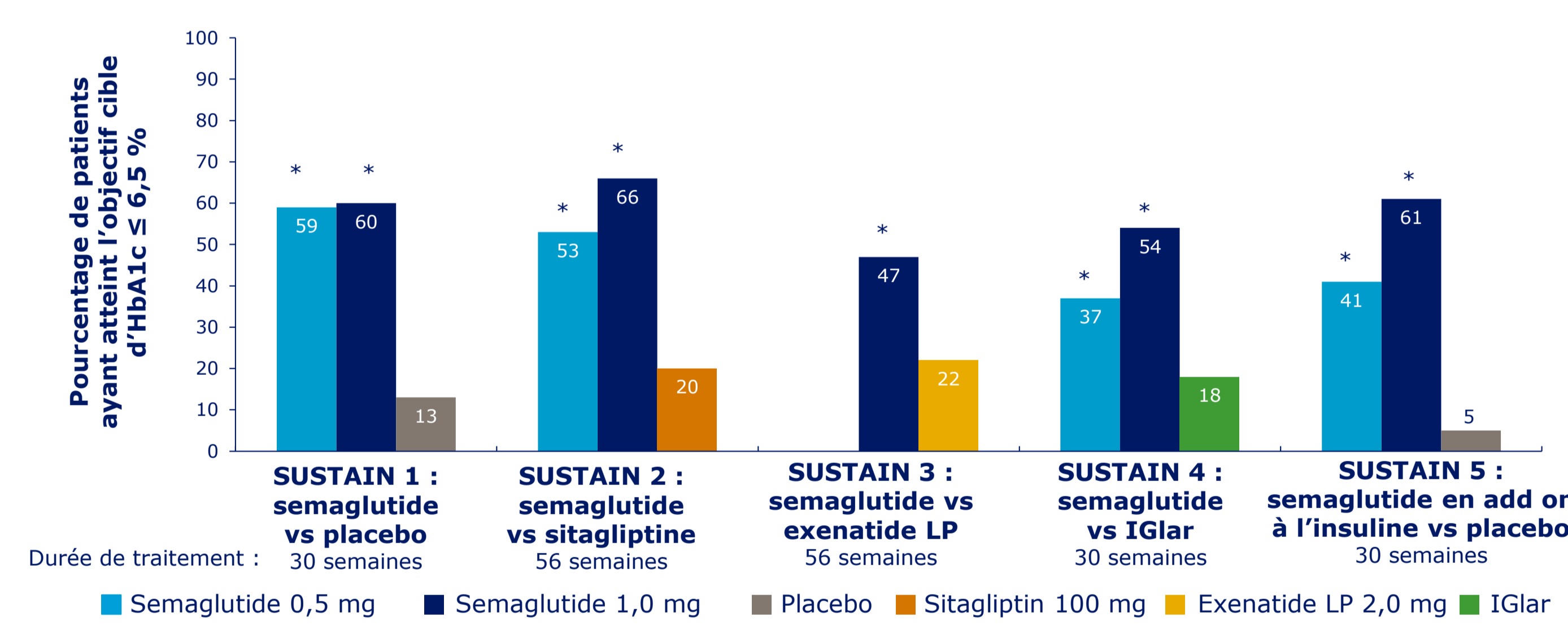
IC, intervalle de confiance; IGLar, insuline glargine

Figure 3 : pourcentage de patients ayant atteint l'objectif cible d'HbA<sub>1c</sub> < 7 % dans les études SUSTAIN 1-5



\* Tous p < 0,0001 versus comparateurs.

Figure 4 : pourcentage de patients ayant atteint l'objectif cible d'HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5 % dans les études SUSTAIN 1-5

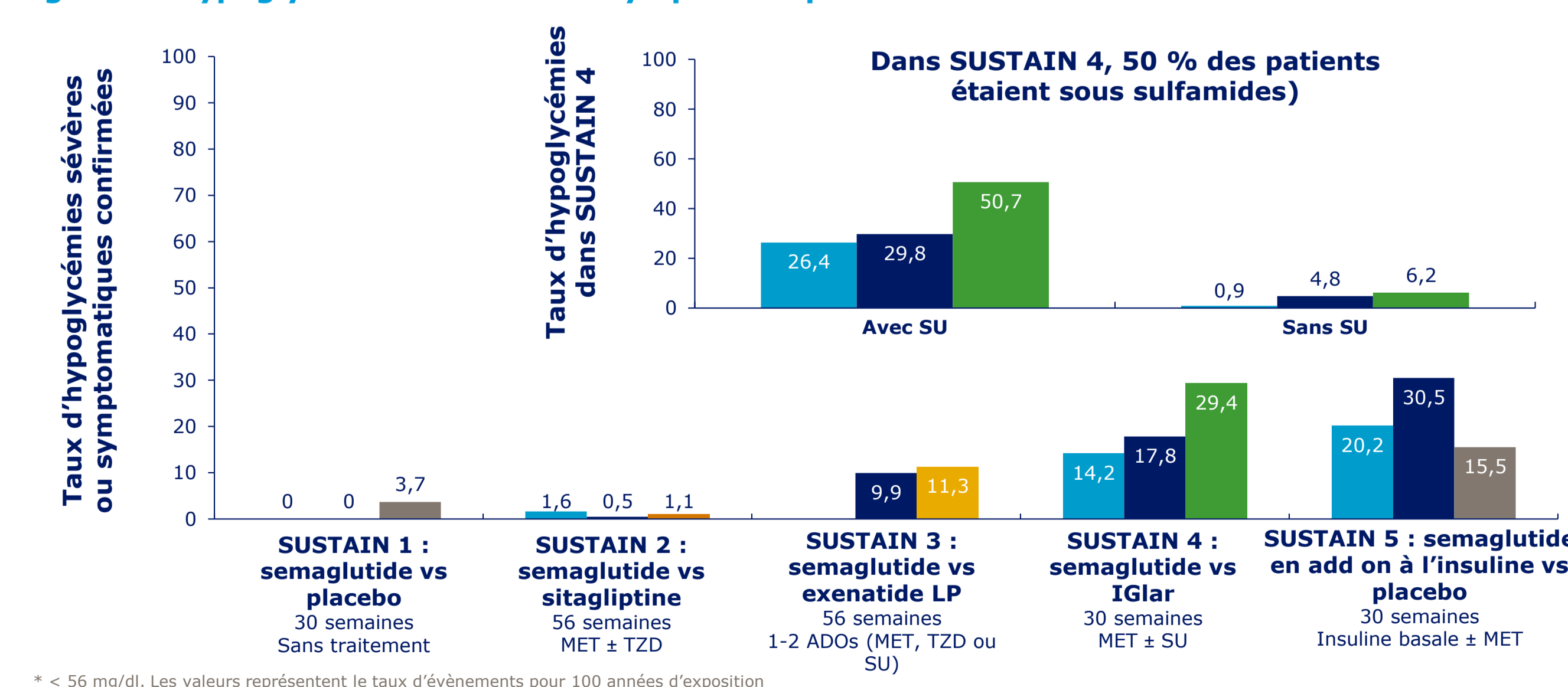


\* Tous p < 0,0001 versus comparateurs.

## Taux d'hypoglycémies

- Les taux d'hypoglycémies sévères ou symptomatiques confirmées pour 100 PAE - définis par une glycémie < 56 mg/dl (< 3,1 mmol/l) ou des symptômes d'hypoglycémie - sont détaillés dans la figure 5 pour les études SUSTAIN 1-5.
- Dans les études SUSTAIN 1-4, les taux d'hypoglycémies sévères ou symptomatiques confirmées pour 100 PAE sont plus faibles ou comparables avec le semaglutide versus comparateurs, bien que plus élevés chez les patients recevant des sulfamides ou de l'insuline.
  - Dans SUSTAIN 4 (encadré de la figure 5), une stratification a été réalisée en fonction de la prise de sulfamides à l'inclusion. Les taux d'hypoglycémies pour 100 PAE sont plus élevés chez les patients recevant des sulfamides et ceci est retrouvé dans tous les bras de traitement.
- Dans SUSTAIN 5, un taux plus élevé d'hypoglycémies sévères ou symptomatiques confirmées pour 100 PAE a été constaté chez les patients traités par semaglutide, en comparaison au placebo, tous deux en add-on à l'insuline basale.
- L'incidence globale des effets indésirables (EI) ou des EI sévères dans les résultats poolés des études est plus élevée dans les bras semaglutide (0,5 mg et 1,0 mg) versus comparateurs, principalement en raison d'un pourcentage plus élevé de patients ayant présenté des EI gastro-intestinaux.
- Aucun signal inattendu de tolérance n'a été observé avec le semaglutide dans les études SUSTAIN 1-5.

Figure 5 : hypoglycémies sévères ou symptomatiques confirmées



\* < 56 mg/dl. Les valeurs représentent le taux d'événements pour 100 années d'exposition