

Étude DUAL V : l'efficacité d'IDegLira est indépendante de la dose d'insuline glargine administrée avant l'étude

Auteurs : Chevalier Nicolas¹, Meneghini Luigi², Jaeckel Elmar³, Leiter Lawrence A⁴, Lingvay Ildiko³, Harvey John⁵, Begtrup Kamilla⁶, Chandarana Keval⁶, Vilsbøll Tina⁷ - Poster N° P322

¹CHU L'Archet, Nice, France; ²University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, Etats-Unis; ³Hannover Medical School, Hannover, Allemagne; ⁴University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ⁵Bangor University, Wrexham, Royaume-Uni; ⁶Novo Nordisk A/S, Søborg, Danemark; ⁷Gentofte Hospital, Hellerup, Danemark.

Introduction

- Le programme d'études cliniques DUAL a évalué l'efficacité et la tolérance de la combinaison en ratio fixe d'insuline degludec/liraglutide (IDegLira) associant une insuline basale et un analogue du GLP-1 dans différentes populations de diabétiques de type 2, incluant des patients insuffisamment contrôlés sous insuline basale.
- L'objectif principal de l'étude DUAL V était d'évaluer l'efficacité d'IDegLira chez des diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous 20 à 50 U d'insuline glargine (IGlar U100) en confirmant la non infériorité d'IDegLira sur la diminution de l'HbA_{1c} depuis les valeurs à l'inclusion vers la poursuite d'IGlar U100 (Lingvay et al. JAMA 2016;315: 898-907).
- IDegLira a diminué plus efficacement l'HbA_{1c} vers la poursuite d'IGlar U100 chez des patients insuffisamment contrôlés sous IGlar U100 et metformine (Lingvay et al. JAMA 2016;315: 898-907).

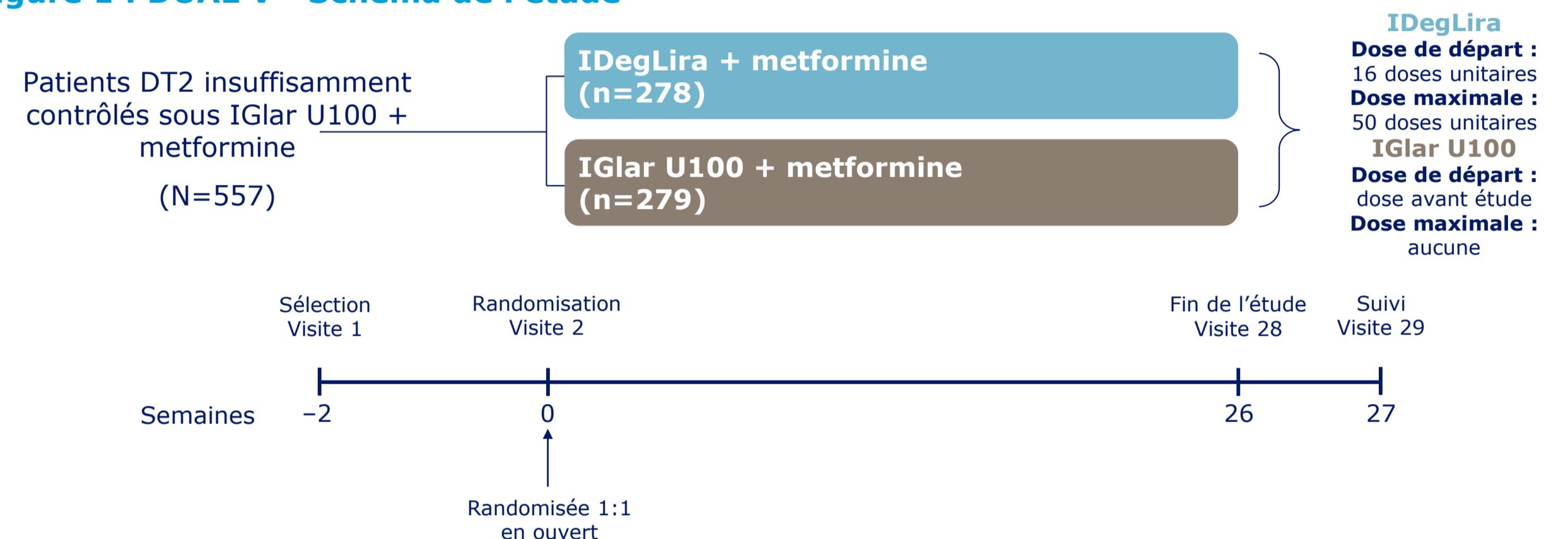
Objectifs

- Cette analyse post-hoc a été réalisée pour la raison suivante : des patients qui recevaient des doses élevées d'insuline pourraient présenter une altération transitoire de leur contrôle glycémique au moment de leur mise sous IDegLira, compte tenu de la dose d'initiation qui est de 16 U. Cette analyse de DUAL V avait donc pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'initiation d'IDegLira une fois par jour à 16 unités (U) (16 U d'IDeg et 0,58 mg de liraglutide) chez des diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous 20 à 50 U d'IGlar U100, versus la poursuite d'IGlar U100.
- Selon la dose d'insuline IGlar administrée avant l'étude, trois sous-groupes ont été définis : 20 < 30 U/j ; ≥ 30 < 40 U/j et ≥ 40 < 50 U/j).

Méthodes

- Dans DUAL V (figure 1), des adultes insuffisamment contrôlés (HbA_{1c} 7,5-10 %) sous IGlar U100 (20-50U) et metformine avec un IMC ≤40 kg/m² ont été randomisés selon un schéma 1:1 pour recevoir IDegLira ou poursuivre IGlar U100, les deux en association avec la dose de metformine administrée avant l'étude pour une durée de 26 semaines.
- Quelle que soit la dose d'insuline administrée avant l'étude, IDegLira était initié à 16 U.
- Les ajustements de dose d'IDegLira et d'IGlar U100 ont été réalisés 2 fois par semaine, en fonction de la moyenne des automesures de la glycémie capillaire à jeun des 3 derniers jours.
- Les doses d'IDegLira et d'IGlar U100 étaient titrées pour un même objectif de glycémie à jeun de 72 à 90 mg/dl. La dose maximale d'IDegLira était de 50 U (50 U d'IDeg/1,8 mg Lira), pas de dose maximale pour IGlar U100.

Figure 1 : DUAL V - Schéma de l'étude



Analyse statistique

- Dans cette analyse post-hoc, les principales analyses de DUAL V ont été réalisées en fonction des trois niveaux de dose d'IGlar administrés avant l'étude (20 < 30 U/j ; ≥ 30 < 40 U/j et ≥ 40 < 50 U/j).
- Les variables continues (dose d'insuline et variation de l'HbA_{1c}, glycémie à jeun - GAJ), et poids ont été analysés selon un modèle ANCOVA (traitement et région comme effets fixes et réponse depuis l'inclusion comme covariable).
- Données sur la totalité de l'échantillon (FAS) - les données manquantes ont été imputées selon le modèle LOCF (dernière observation renseignée).
- Les taux d'épisodes hypoglycémiques confirmés (sévéres ou glycémie < 56 mg/dl) ont été comparés à l'aide de ratios de taux estimés obtenus à partir d'un modèle de régression binomiale négative et d'une transformation logarithmique prenant en compte la période de temps au cours de laquelle l'épisode hypoglycémique est considéré comme étant survenu sous traitement. Ce modèle intègre le traitement et la zone géographique comme effets fixes.

Résultats

Contrôle glycémique

- Avec IDegLira, la diminution du taux d'HbA_{1c} entre l'inclusion et la fin de l'étude est significativement plus importante que celle que soit le niveau de dose d'IGlar U100 administrée avant l'étude (figure 2).
- En moyenne, il n'a pas été constaté d'augmentation significative de la glycémie à jeun (GAJ) en automesure au cours des 8 premières semaines d'étude lors du passage à 16 U/j d'IDegLira et ce, quel que soit le niveau de dose d'insuline administré avant l'étude (figure 3).
- Aucune sortie d'étude pour hyperglycémie n'a été constaté dans le bras IDegLira dans les 8 premières semaines.
- Comme attendu dans ce type d'étude (« treat to target »), les diminutions de la GAJ étaient comparables entre les bras de traitement pour tous les niveaux de dose étudiés :
 - Dans le groupe 20 < 30 U/j, la diminution de la GAJ est de -55 (IDegLira) vs. -51 mg/dL (IGlar U100) (différence estimée entre les traitements - DET = 1,02 mg/dL [-7,75; 9,80]).
 - Dans le groupe ≥30 < 40 U/j, la diminution de la GAJ est de -44 (IDegLira) vs. -51 mg/dL (IGlar U100) (DET = 4,28 mg/dL [-8,39; 16,96]).
 - Dans le groupe ≥40 < 50 U/j, la diminution de la GAJ est de -50 (IDegLira) vs. -47 mg/dL (IGlar U100), DET = -4,63 [-16,03; 6,78]).

Figure 2 : variation de l'HbA_{1c} en fonction du niveau de dose d'insuline administrée avant l'étude

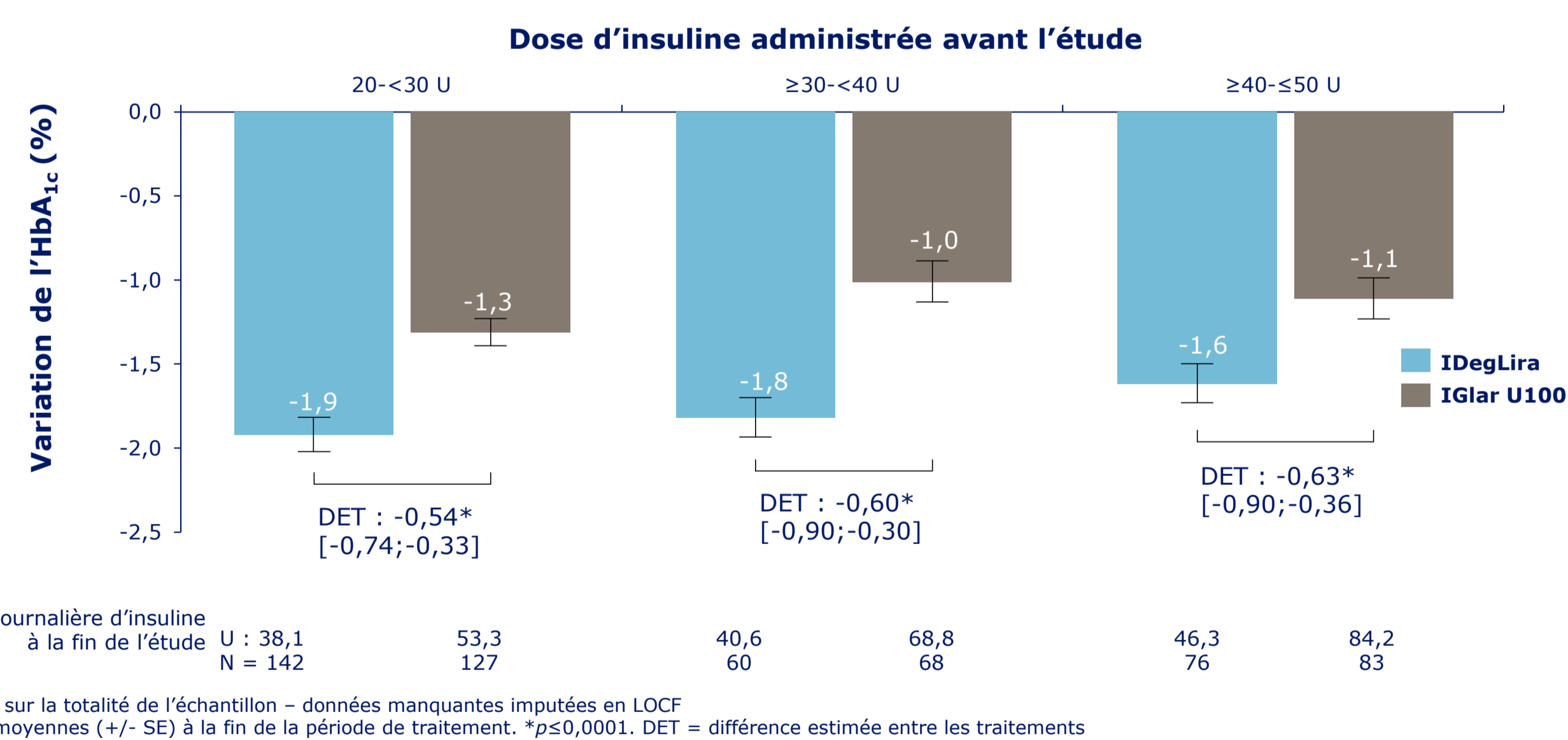
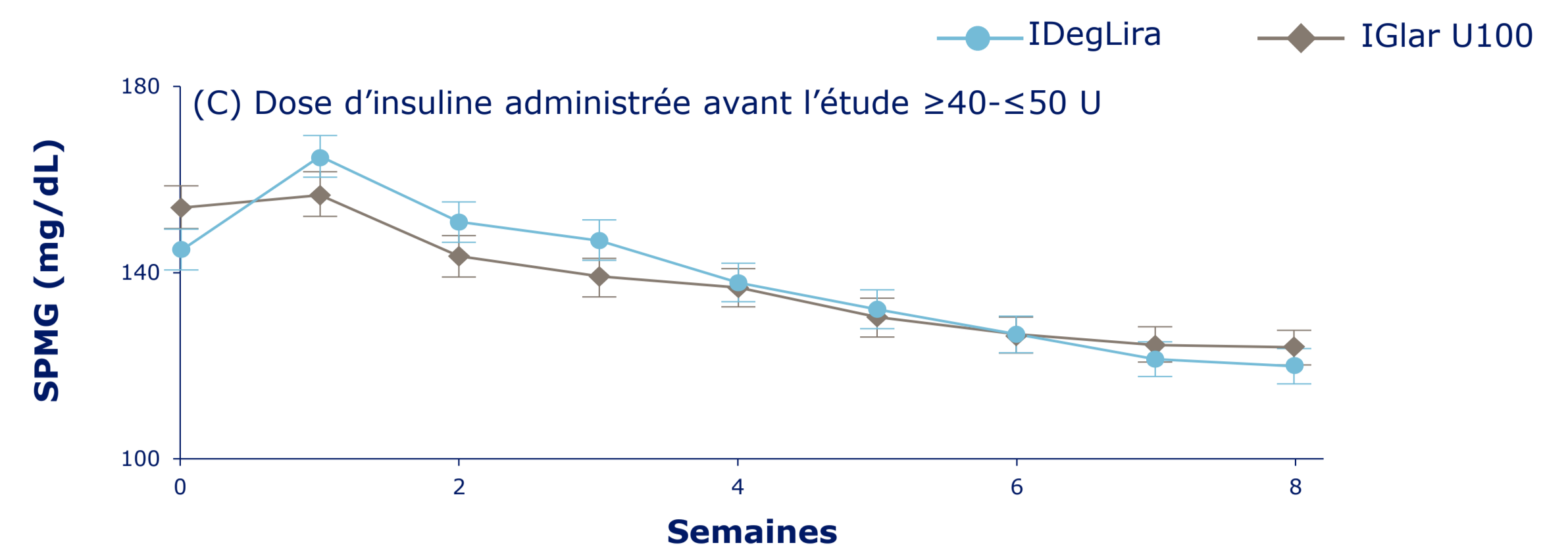
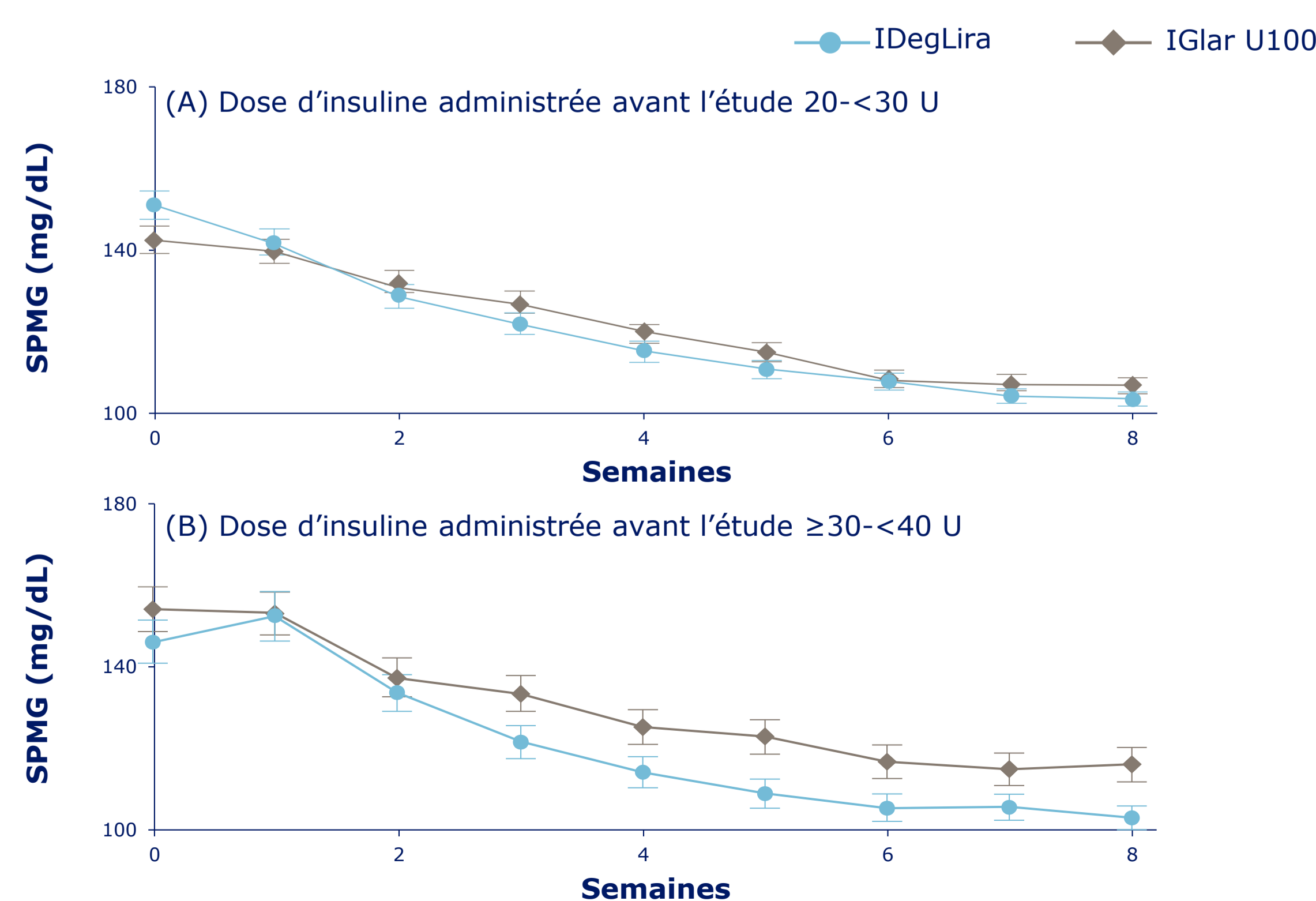


Figure 3 : évolution de la GAJ en automesure sur les 8 premières semaines d'étude en fonction du niveau de dose d'insuline administrée avant l'étude

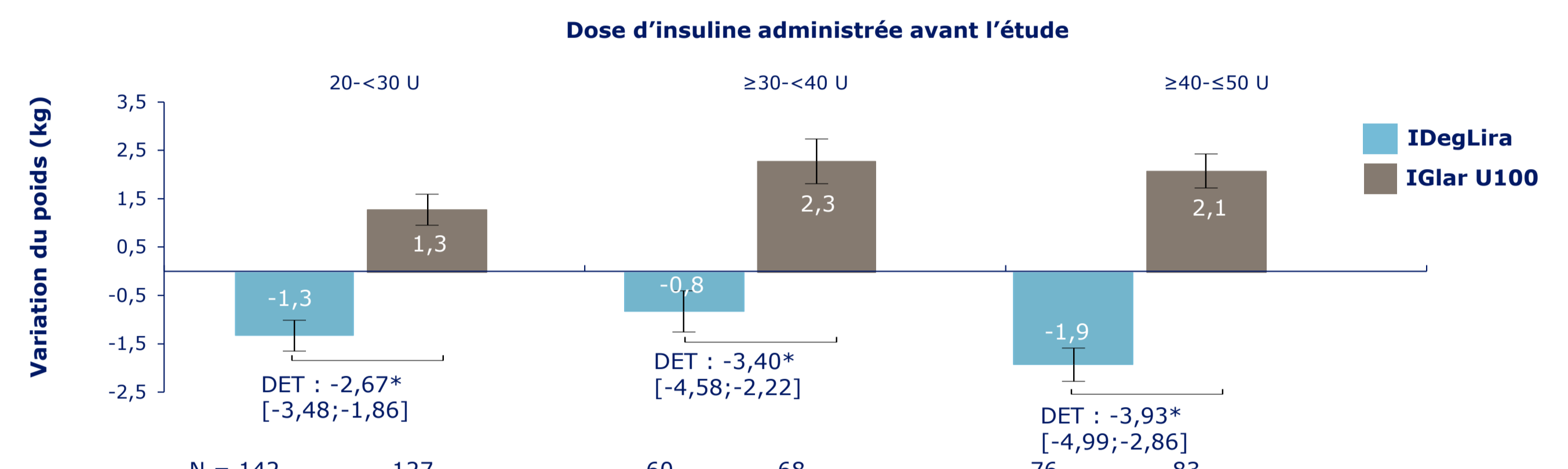


Données sur la totalité de l'échantillon - données manquantes imputées en LOCF
Valeurs moyennes (+/- SE).

Poids

- En comparaison à IGlar U100, une perte de poids a été constatée avec IDegLira versus une prise de poids et ce, pour tous les niveaux de dose administrés avant l'étude et avec une différence significative entre les traitements (figure 4).

Figure 4 : variation du poids en fonction du niveau de dose d'insuline administrée avant l'étude



Hypoglycémies

- Avec IDegLira, il est constaté significativement moins d'hypoglycémies versus IGlar U100 et ce, pour tous les niveaux de dose étudiés (tableau 1).

Tableau 1 : épisodes d'hypoglycémie en fonction de la dose d'insuline administrée avant l'étude

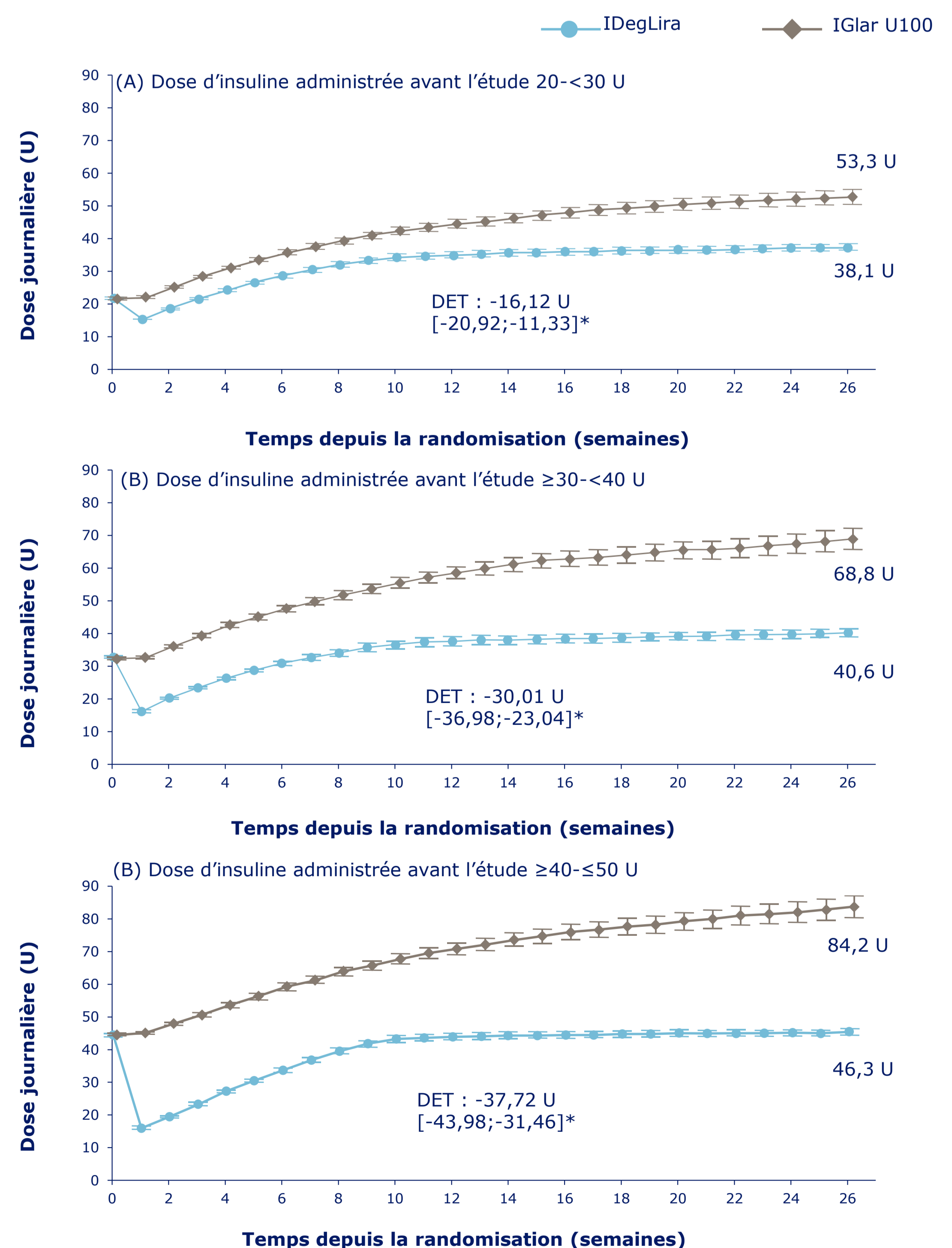
	Événements hypoglycémiques/PAE		
	IDegLira	IGlar U100	IDegLira vs IGlar U100 (REE)
20 < 30 U/jour	2,93	4,71	0,58 [0,35; 0,93]*
≥30 < 40 U/jour	2,11	5,02	0,33 [0,15; 0,68]*
≥40 < 50 U/jour	1,05	5,61	0,23 [0,12; 0,47]**

* p < 0,05; ** p ≤ 0,0001. Ratio de taux estimé = REE; PAE = patient-années d'exposition.

Dose d'insuline

- La dose d'insuline en fin d'étude est plus basse avec IDegLira quelle que soit la dose d'IGlar administrée avant l'étude (figure 5) et elle augmente avec le niveau de dose administré avant l'étude. Ceci était attendu, compte tenu du fait que les patients qui recevaient une dose d'insuline plus élevée avant l'étude sont plus à même de nécessiter des doses plus élevées en fin d'étude.

Figure 5 : doses journalières d'insuline au cours de l'étude en fonction du niveau de dose d'insuline administrée avant l'étude



Valeurs moyennes (+/- SE) sur l'échantillon analysable pour la tolérance - données manquantes imputées en LOCF
*p < 0,0001. La dose administrée avant l'étude est considérée comme la dose initiale

Conclusions :

- Indépendamment de la dose d'IGlar U100 administrée avant l'étude, IDegLira a permis une diminution significativement plus importante de l'HbA_{1c}, une perte de poids et moins d'hypoglycémies en comparaison à IGlar U100 et ce, avec une dose d'insuline plus faible.
- Aucune perte du contrôle glycémique n'a été constatée lors du passage de 20 à 50 U/j d'IGlar U100 à la dose initiale de 16 U/j d'IDegLira.