

# Impact de l'IMC et de l'HbA1c sur le contrôle glycémique après traitement par insuline Faster Aspart chez des patients diabétiques de type 1

Auteurs : **Sylvia Franc**,<sup>1</sup> **David Russell-Jones**,<sup>2</sup> **Simon Heller**,<sup>3</sup> **Vincent Woo**,<sup>4</sup> **Vinay Babu**,<sup>5</sup> **Claus Dethlefsen**, **Chantal Mathieu**<sup>6</sup> – Poster N° P320

<sup>1</sup>Centre Hospitalier Sud-Francilien, Corbeil-Essonnes, France ; <sup>2</sup>Diabetes and Endocrinology, Royal Surrey County Hospital, Guildford, Royaume Uni ; <sup>3</sup>Academic Unit of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, University of Sheffield, Sheffield, Royaume Uni ; <sup>4</sup>Section of Endocrinology and Metabolism, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada ; <sup>5</sup>Novo Nordisk A/S, Søborg, Danemark ; <sup>6</sup>Laboratory and Clinic of Experimental Medicine and Endocrinology, University Hospital Leuven, Catholic University of Leuven, Leuven, Belgique

## Introduction

- L'insuline Faster Aspart (FIA) est une nouvelle formulation de l'insuline asparte contenant deux excipients bien connus, la L-arginine et le niacinamide, qui permettent une formulation stable et une absorption initiale plus rapide après administration par voie s.c.
- L'étude ONSET 1 est une étude randomisée de phase IIIa, en double-aveugle partiel, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de FIA chez des diabétiques de type 1 adultes sur 52 semaines, en deux périodes de traitement de 26 semaines chacune<sup>1</sup>.
- A 26 semaines, la non-infériorité versus insuline asparte (IASP) en terme de variation de l'HbA1c depuis l'inclusion a été confirmée qu'il s'agisse de l'administration de FIA au moment du repas (prandiale) ou après le repas (post-prandiale)<sup>1</sup>.
- Un bénéfice statistiquement significatif a été également confirmé à S26 pour la glycémie post prandiale (GPP) incrémentale à 1 et 2 heures (repas test) pour FIA en comparaison à IASP, toutes deux administrées au moment des repas<sup>1</sup>.
- Aucune différence statistiquement significative n'a été rapportée pour l'incidence des épisodes hypoglycémiques sévères ou confirmés à 26 semaines<sup>1</sup>.

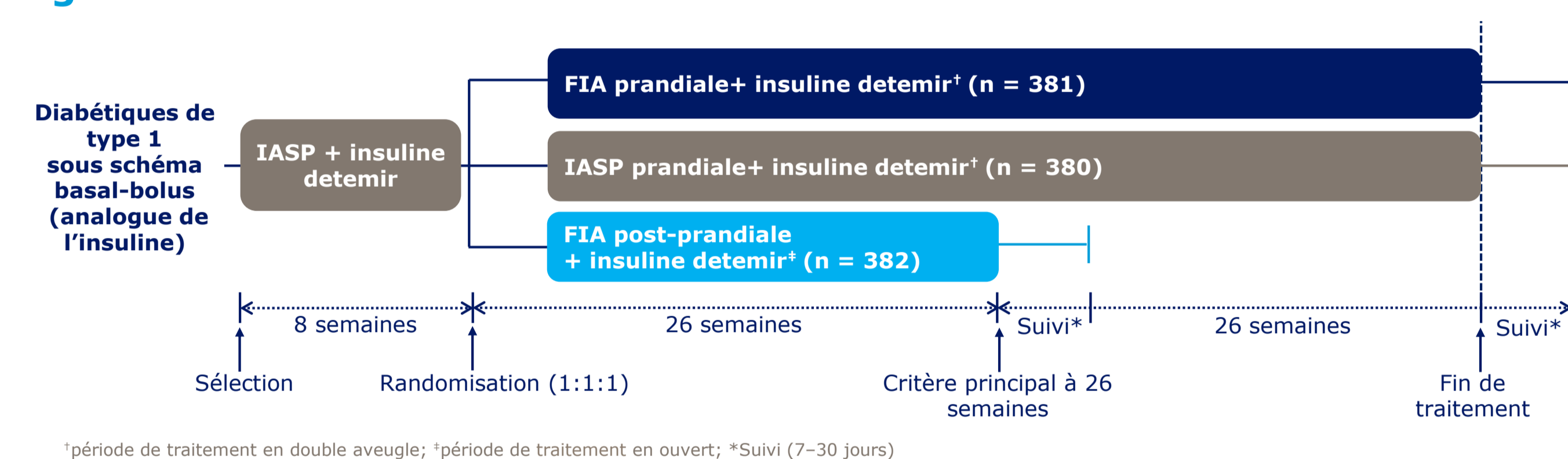
## Objectifs

- Cette analyse *post-hoc* de l'étude ONSET 1 a évalué l'impact de l'IMC et du taux d'HbA1c à l'inclusion sur le contrôle glycémique obtenu par FIA ou IASP prandiales.

## Méthodes

- Dans la période initiale de traitement de 26 semaines d'ONSET 1, les patients diabétiques de type 1 étaient randomisés pour recevoir FIA ou IASP au moment du repas (prandiale) ou FIA en ouvert après le repas (post-prandiale) associées à de l'insuline detemir. Les patients sous FIA (n=381) ou IASP (n=380) au moment du repas ont poursuivi l'étude pendant 26 semaines supplémentaires (figure 1).
- L'analyse *post-hoc* a été réalisée à 26 semaines sur trois sous-groupes d'IMC (< 25, 25-30, ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) et d'HbA1c (≤ 7,5%, 7,5-8,0 %, ≥ 8,0 %).

Figure 1 : schéma de l'étude ONSET 1



## Analyses statistiques

- Pour les critères d'efficacité, la variation depuis les valeurs à l'inclusion a été analysée selon un modèle mixte de mesures répétées (MMRM) prenant en compte le traitement, la région et la strate comme des effets fixes, le patient comme un effet de la randomisation, les valeurs initiales comme covariable ainsi que l'interaction entre les effets fixes et la visite et entre les covariables et la visite.
- Les taux d'épisodes hypoglycémiques sévères ou confirmés 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. En sus des covariables spécifiées, ce modèle intègre les interactions et les effets principaux entre le traitement et l'IMC et l'HbA1c à l'inclusion, respectivement.

## Résultats

### Caractéristiques à l'inclusion

- À l'inclusion, les groupes de traitement étaient comparables en termes de caractéristiques démographiques et cliniques (tableau 1). La moyenne d'âge de l'échantillon était de 46,1 ans, avec un taux moyen d'HbA1c de 7,62 % (6,0-9,8 %) et 7,58 % (5,6-9,6 %) dans les bras FIA et IASP prandiale, respectivement. Les durées moyenne d'évolution du diabète étaient - respectivement - de 20,9 et 19,3 ans.

### Variation de l'HbA1c

- Sur la totalité de la population de l'étude, la non-infériorité (marge de 0,4 %) sur la variation de l'HbA1c a été confirmée (différence estimée entre les traitements - DET : - 0,15 % ; [IC 95 % : - 0,23 ; - 0,07]).
- Il en est de même pour l'analyse selon les sous-groupes d'IMC < 25, 25-30, ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> soit, respectivement (DET : - 0,16 [IC 95 % : -0,30;-0,03] ; - 0,15 [IC 95 % : -0,27;-0,03] ] et - 0,12 [IC 95 % : -0,31;0,07]) et d'HbA1c ≤ 7,5%, 7,5-8,0 %, ≥ 8,0 % soit, respectivement (- 0,15 [IC 95 % : -0,26;-0,04] ; - 0,23 [IC 95 % : -0,40;-0,05] ; - 0,08 [IC 95 % : -0,24;0,07]) analysés (figure 2).

### Glycémie post-prandiale

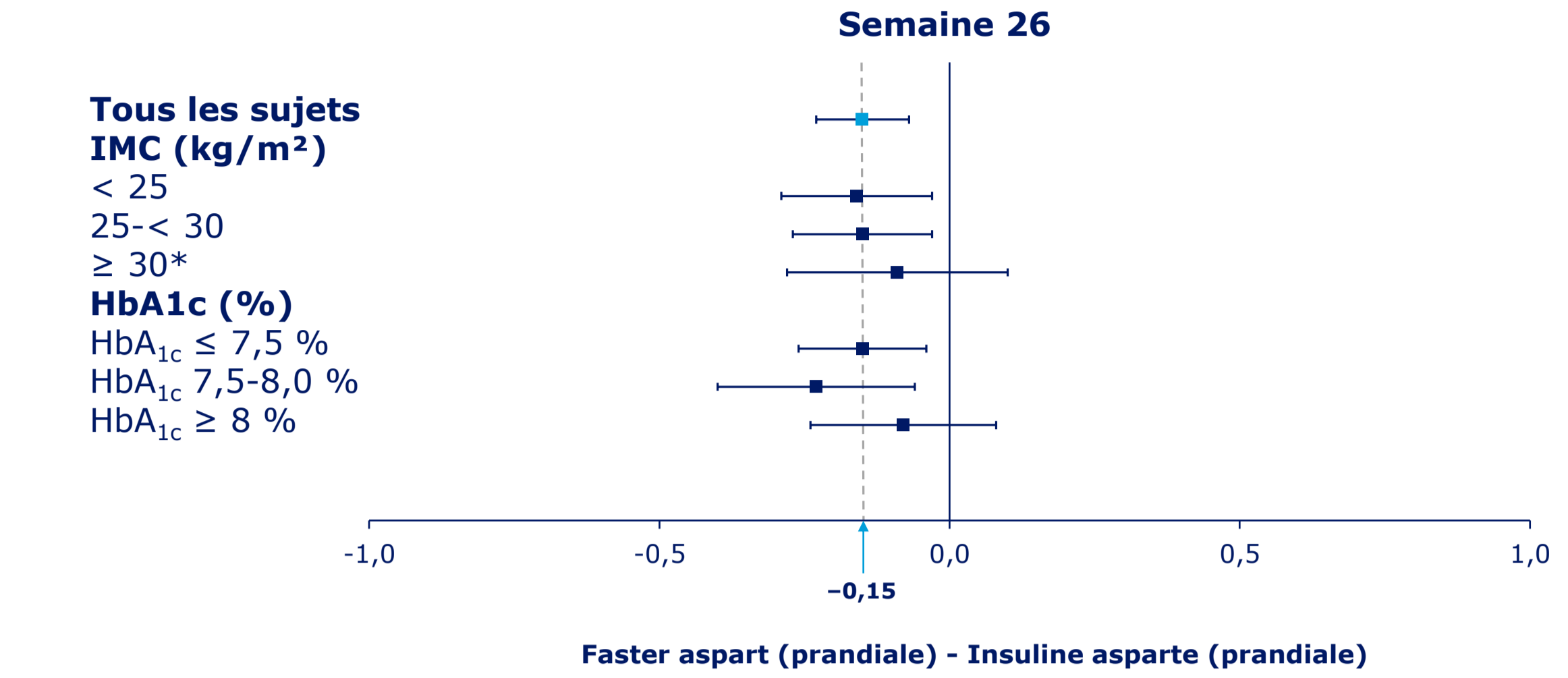
- Les bénéfices statistiquement significatifs pour la glycémie post prandiale (GPP) incrémentale à 1 heure et 2 heures (repas test) pour FIA en comparaison à IASP à S26 sont retrouvés quels que soient les sous-groupes d'IMC ou d'HbA1c (figure 3).

Tableau 1 : ONSET 1 - caractéristiques à l'inclusion

	FIA (prandiale) n=381	IASP (prandiale) n=380	FIA (post-prandiale) n=382
Âge, ans	46,1 (13,8)	43,7 (14,0)	43,5 (13,7)
Hommes, n (%)	215 (56)	238 (63)	219 (57)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	26,4 (3,8)	26,7 (3,7)	26,9 (4,1)
Poids kg	78,6 (14,9)	80,2 (15,2)	80,5 (15,9)
Durée du diabète, ans	20,9 (12,9)	19,3 (11,8)	19,5 (12,1)
HbA1c %	7,6 (0,7)	7,6 (0,7)	7,6 (0,7)
mmol/mol	59,7 (7,7)	59,3 (7,5)	59,9 (7,9)
GAJ mmol/L	8,4 (3,1)	7,9 (2,8)	8,1 (3,2)
mg/dL	151,4 (55,8)	141,8 (50,2)	145,6 (56,9)

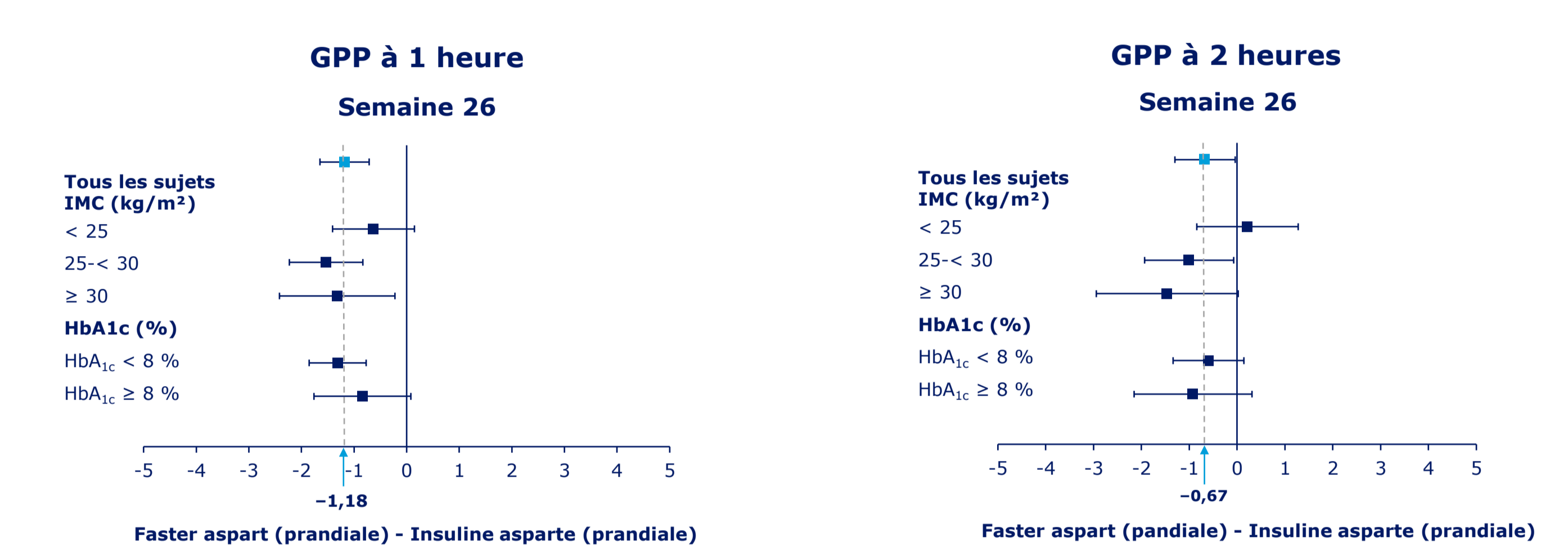
Les données présentées sont des moyennes (DS) excepté mention contraire.

Figure 2 : variation de l'HbA1c (%) en fonction des sous groupes d'IMC et d'HbA1c à l'inclusion



\*Sous groupe IMC ≥35kg/m<sup>2</sup> (7 sujets) sortis de l'analyse à 26 semaines. Différence de traitement estimé et intervalle de confiance 95%.

Figure 3 : glycémie post prandiale (GPP) incrémentale à 1 et 2 heures (repas test) pour FIA en comparaison à IASP



\*Sous groupe IMC ≥35kg/m<sup>2</sup> (7 sujets) sortis de l'analyse à 26 semaines. Différence de traitement estimé et intervalle de confiance 95%.

## Tolérance

- Aucune différence n'a été observée entre les différents sous-groupes pour les épisodes d'hypoglycémie sévère ou confirmée (tableau 2).

## Dose d'insuline

- La dose journalière totale d'insuline était comparable pour les différents sous groupes d'HbA1c et d'IMC (excepté en cas d'IMC initial > 30 kg/m<sup>2</sup> où la dose était significativement plus faible avec FIA en comparaison à IASP)(tableau 2).

Tableau 2 : évènements hypoglycémiques et dose totale d'insuline en fonction des sous groupes d'IMC et d'HbA1c à l'inclusion

	IMC, kg/m <sup>2</sup>			HbA1c, %		
	<25	25-30	≥30	≤7,5	7,5-8,0	≥8,0
FIA/IASP (n patients)	144/129	168/174	69/77	188/201	83/84	110/95
RR d'évènements hypoglycémiques sévères ou confirmés* à S26 (IC 95 %)	0,95 (0,76;1,19)	0,96 (0,79;1,17)	1,27 (0,93;1,72)	0,97 (0,80;1,16)	1,12 (0,84;1,49)	1,00 (0,77;1,29)
Ratio de dose journalière totale d'insuline à S26 (IC 95 %)	1,04 (0,95;1,15)	1,01 (0,93;1,10)	0,82 (0,71;0,93)	0,95 (0,88;1,03)	0,96 (0,85;1,09)	1,02 (0,91;1,14)

Données issues de la totalité de l'échantillon.

\*Sévères (nécessitant l'assistance d'une tierce personne pour administrer des glucides ou du glucagon, ou toute autre mesure corrective) ou confirmée par une glycémie <56 mg/dL avec ou sans symptômes cliniques d'hypoglycémie.

## Références bibliographiques :

1. Russell-Jones et al. *Diabetes Care* 2017;doi:0.2337/dcl6-1771

## Conclusions :

- Cette analyse *post-hoc* montre que la différence entre les traitements par FIA et IASP en terme de contrôle glycémique chez les diabétiques de type 1 n'est pas impactée par le niveau initial d'IMC ou d'HbA1c.

Cette étude était sponsorisée par Novo Nordisk et est enregistrée dans ClinicalTrials.gov : NCT01831765