

L'insuline Faster Aspart efficace sur le contrôle glycémique quelle que soit la méthode d'ajustement des doses

Auteurs : Yves Reznik¹, Athena Philis-Tsimikas², Bruce W. Bode³, Edward Franek⁴, Ludger Rose⁵, Kristine Buchholtz⁶, Marek Demissie⁶, Thomas R. Pieber⁷ - Poster N° P321

¹CHU Caen, France ; ²Scripps Whittier Diabetes Institute, Scripps Health, San Diego, California, Etats-Unis ; ³Atlanta Diabetes Associates, Atlanta, Georgia, Etats-Unis ; ⁴Mossakowski Clinical Research Center, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Pologne ; ⁵Institute of Diabetes Research, Münster, Allemagne ; ⁶Novo Nordisk A/S, Søborg, Danemark ; ⁷Division of Endocrinology and Diabetology, Medical University of Graz, Graz, Autriche

Introduction

- Limiter les excursions hyperglycémiques post-prandiales est un élément important dans l'atteinte des cibles d'HbA_{1c} et la réduction des complications liées au diabète¹.
- L'ajustement des doses d'insuline administrées en bolus au moment des repas sur le comptage des glucides (CG) est un « gold standard » pour l'amélioration du contrôle glycémique dans le diabète de type 1.
- Faster aspart (FIA) est une nouvelle formulation de l'insuline aspartate (IASP), qui a pour excipients le niacinamide et la L-arginine, ce qui lui permet d'avoir un profil plus proche de la sécrétion physiologique d'insuline au moment des repas en comparaison aux analogues de l'insuline à action rapide jusqu'à présent disponibles².

Objectifs

- Evaluer, en fonction de sous-groupes définis par la méthode d'ajustement du bolus, l'efficacité et la tolérance de FIA en comparaison à IASP chez des diabétiques de type 1.

Schéma et méthodes

- Il s'agit d'une analyse *post hoc* d'ONSET 1, étude multicentrique de phase III ayant évalué l'efficacité et la tolérance de FIA versus IASP chez des diabétiques de type 1³.
- Après une phase initiale de sélection de 2 semaines, une période de "run-in" de 8 semaines permettait l'optimisation de l'insuline basale detemir. Tous les patients débutaient également les injections d'insuline aspartate au moment des repas (en ajustant les doses de bolus comme ils le faisaient avant l'étude).
- Après cette phase de run-in, les patients ont été randomisés selon un schéma 1:1:1 pour recevoir en double-aveugle FIA ou IASP au moment des repas ou, en ouvert, FIA après les repas, tout en poursuivant l'insuline detemir.
- Les bolus d'insuline étaient réalisés 0 à 2 mn avant les repas (prandial) et FIA après les repas était injecté 20 mn après le début du repas (post-prandial).
- Les patients ayant l'habitude poursuivaient le comptage des glucides (CG) et les patients restant utilisaient un algorithme de titration du bolus.

Comptage des glucides

- Cible de glycémie pré-prandiale : 4.0-6.0 mmol/L (71-108 mg/dL)
- Seulement les patients ayant démontré leur aptitude à réaliser le CG
- Dose de bolus ajustée en continu en fonction du ratio insuline/carbohydre (RIC) et du facteur de sensibilité à l'insuline (FSI)
- RIC et FSI ont été contrôlés chaque semaine par l'investigateur

Algorithme de titration du bolus

- Cible de glycémie pré-prandiale : 4.0-6.0 mmol/L (71-108 mg/dL)
- La titration était réalisée en fonction de la prochaine cible pré-prandiale pour les doses du petit déjeuner et du déjeuner, et la même cible au moment du coucher pour la dose du dîner
- Dose de bolus ajustée deux fois par semaine (une fois par l'investigateur et une fois par le patient)

mmol/L	mg/dL	Ajustement de dose (U)	Règles pour l'ajustement des doses
<4.0	<71	-1	≥1 SMPG* sous la cible
4.0-6.0	71-108	Pas d'ajustement	0-1 SMPG au dessus de la cible Aucune SMPG sous la cible
>6.0	>108	+1	≥2 SMPG au dessus de la cible Aucune SMPG sous la cible

*SMPG, glycémie en automesure

- Dans cette analyse *post hoc*, les patients ont été répartis en sous-groupes (CG et algorithme) afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de FIA versus IASP selon la méthode d'ajustement des doses.

Critères d'évaluation :

- Variation depuis l'inclusion de l'HbA_{1c} (critère principal dans ONSET 1)
- Variation du poids depuis l'inclusion
- Dose totale d'insuline et dose d'insuline administrée en bolus à S26
- Nombre d'épisodes hypoglycémiques sous traitement entre l'inclusion et S26

Analyses statistiques

- Pour l'HbA_{1c} et le poids, 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 les strates comme des effets fixes et les valeurs à l'inclusion comme covariable.
- La non-infériorité de FIA pour la variation de l'HbA_{1c} était confirmée si la limite supérieure de l'IC 95 % pour la différence entre les traitements était ≤0,4%.
- Les doses totales d'insuline et les doses de bolus ont été comparées entre les traitements en utilisant un modèle de régression linéaire prenant en compte le traitement, la région et les strates comme des facteurs, suivie d'une transformation afin de produire des ratios de dose.
- Le nombre d'épisodes hypoglycémiques a été analysé grâce à 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, la zone géographique et les strates comme des facteurs.

Résultats

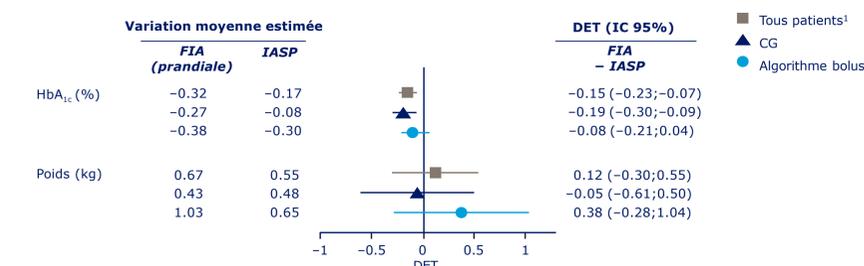
- A l'inclusion, les groupes de traitement étaient comparables en termes de caractéristiques démographiques et cliniques (tableau 1).
- La diminution du taux d'HbA_{1c} est significativement plus importante avec FIA en comparaison à IASP et la non-infériorité est confirmée.
- Avec le CG, la diminution de l'HbA_{1c} est significativement plus importante avec FIA versus IASP (différence estimée entre les traitements : -0,19 % [IC 95 % : -0,30;-0,09]) et comparable pour les deux traitements avec l'algorithme. La prise de poids est comparable (figures 1 et 2).
- L'incidence de survenue des épisodes hypoglycémiques et les doses de bolus sont comparables pour les deux traitements et quelle que soit la méthode d'ajustement, de même que la dose totale d'insuline (figures 3 et 4). Aucune différence n'est constatée pour les hypoglycémies en rapport avec la prise des repas (figures 5 et 6).

Tableau 1 : caractéristiques à l'inclusion

	Tous patients ¹			Comptage des glucides			Algorithme bolus		
	FIA (prandiale) n=381	FIA (post-prandiale) n=382	IASP (prandiale) n=380	FIA (prandiale) n=222	FIA (post-prandiale) n=223	IASP (prandiale) n=224	FIA (prandiale) n=159	FIA (post-prandiale) n=159	IASP (prandiale) n=156
Age, années	46.1 (13.8)	43.5 (13.6)	43.7 (14.0)	45.2 (13.9)	45.1 (13.0)	42.5 (14.3)	47.4 (13.7)	46.3 (14.2)	45.4 (13.4)
Hommes, n (%)	215 (56.4)	219 (57.3)	238 (62.6)	124 (55.9)	125 (56.1)	139 (62.1)	91 (57.2)	94 (59.1)	99 (63.5)
Poids, Kg	78.6 (14.9)	80.5 (15.9)	80.2 (15.2)	77.6 (14.1)	79.6 (15.5)	78.7 (14.3)	80.0 (15.8)	81.8 (16.5)	82.2 (16.2)
IMC, kg/m ²	26.4 (3.8)	26.9 (4.1)	26.7 (3.7)	26.1 (3.8)	26.6 (4.0)	26.4 (3.6)	26.9 (3.9)	27.2 (4.1)	27.2 (3.8)
Durée du diabète, années	20.9 (12.9)	19.5 (12.1)	19.3 (11.8)	20.4 (12.9)	18.3 (11.7)	18.1 (11.7)	21.5 (13.0)	21.1 (12.6)	21.1 (11.8)
HbA _{1c} , %	7.6 (0.7)	7.6 (0.7)	7.6 (0.7)	7.6 (0.7)	7.6 (0.7)	7.5 (0.7)	7.6 (0.7)	7.7 (0.7)	7.6 (0.7)
GAJ, mmol/L	59.7 (7.7)	59.9 (7.9)	59.3 (7.5)	60.0 (7.9)	59.8 (7.8)	58.9 (7.6)	59.4 (7.6)	60.1 (8.0)	59.9 (7.3)
GAJ, mg/dL	8.4 (3.1)	8.1 (3.2)	7.9 (2.8)	8.5 (3.2)	8.5 (3.2)	7.9 (2.7)	8.3 (3.0)	7.5 (3.0)	7.9 (3.0)
	151.4 (55.8)	145.6 (56.9)	141.8 (50.2)	152.9 (56.9)	153.4 (58.2)	141.6 (47.7)	149.3 (54.2)	134.8 (53.3)	142.0 (53.7)

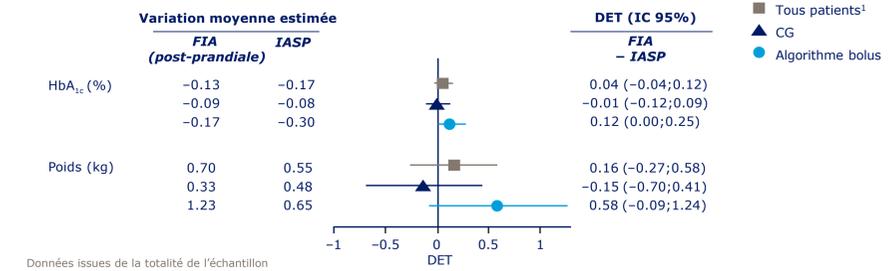
Les données présentées sont des moyennes (DS) excepté indication contraire

Figure 1 : variation de l'HbA_{1c} et du poids depuis l'inclusion avec FIA prandiale versus IASP



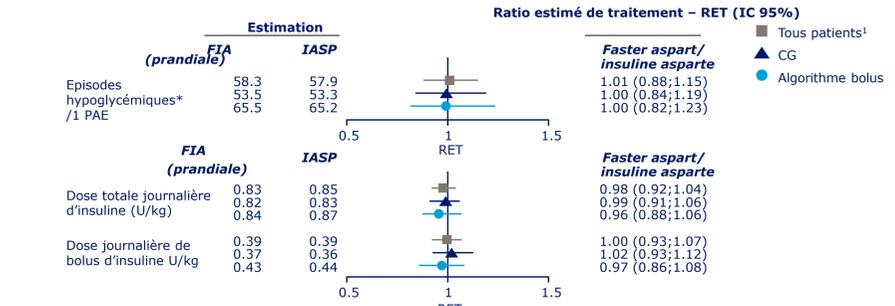
Données issues de la totalité de l'échantillon
DET : différence estimée entre les traitements

Figure 2 : variation de l'HbA_{1c} et du poids depuis l'inclusion avec FIA post-prandiale versus IASP



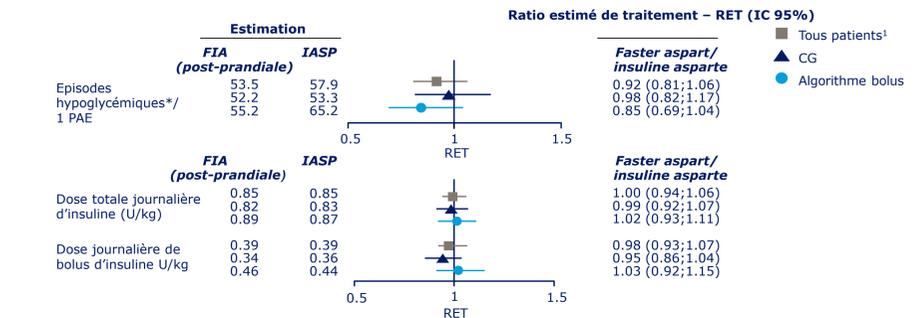
Données issues de la totalité de l'échantillon

Figure 3 : taux d'hypoglycémies et dose d'insuline avec FIA prandiale versus IASP



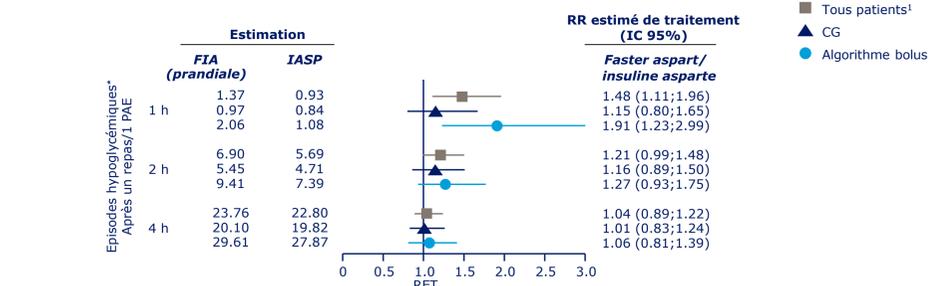
*Sévères (nécessitant l'assistance d'une tierce personne pour administrer des glucides ou du glucagon, ou toute autre mesure corrective) ou confirmée par une glycémie <56 mg/dL avec ou sans symptômes cliniques d'hypoglycémie. Données issues de la totalité de l'échantillon. PAE, patient-année d'exposition

Figure 4 : taux d'hypoglycémies et dose d'insuline avec FIA post-prandiale versus IASP



*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. Données issues de la totalité de l'échantillon. PAE, patient-année d'exposition

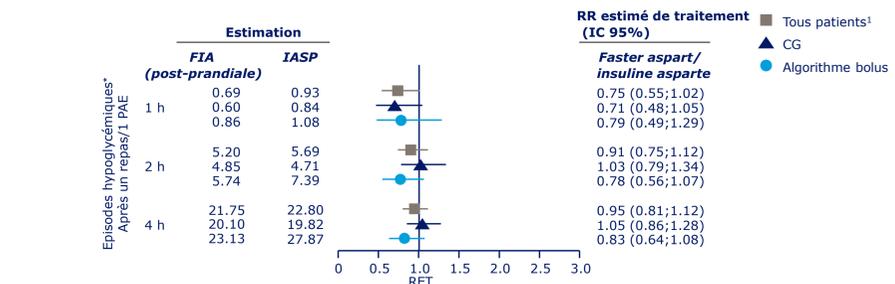
Figure 5 : ratios d'hypoglycémies en rapport avec les repas avec FIA prandiale versus IASP



*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. Données issues de la totalité de l'échantillon.

*après un repas, après le début d'un repas principal

Figure 6 : ratios d'hypoglycémies en rapport avec les repas avec FIA post-prandiale versus IASP



*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. Données issues de la totalité de l'échantillon.

*après un repas, après le début d'un repas principal

Références bibliographiques :

1. DCCT Research Group. *Diabetes* 1995;44:968-83
2. Heise et al. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:551-9
3. Russell-Jones et al. *Diabetes Care* 2017;doi:0.2337/dc16-1771

Conclusions :

- L'insuline Faster Aspart est efficace sur le contrôle glycémique quelle que soit la méthode d'ajustement des doses.
- Pour les diabétiques de type 1 capables d'ajuster leur dose d'insuline sur le CG, le contrôle obtenu avec FIA est amélioré versus IASP, avec un effet sur le poids et la dose d'insuline comparable et sans augmentation du risque d'hypoglycémie.