

Études SUSTAIN 1-5 : perte de poids sous semaglutide selon la catégorie initiale d'IMC

Auteurs : Lawrence A. Leiter,¹ Guillaume Charpentier,² Louis Chaykin,³ W. Timothy Garvey,⁴ Mark L. Warren,⁵ Julie D. Karsbøl,⁶ Desirée Thielke,⁶ Luis Masmiquel⁷ – Poster N° P325

¹Li Ka Shing Knowledge Institute and Keenan Research Centre for Biomedical Science, St. Michael's Hospital, Toronto, ON, Canada; ²Centre Hospitalier Sud Francilien, Corbeil-Essonnes, France; ³Meridian Research, Bradenton, FL, Etats-Unis; ⁴Department of Nutrition Sciences, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, Etats-Unis; ⁵Physicians East Endocrinology, Greenville, NC, Etats-Unis; ⁶Novo Nordisk A/S, Søborg, Danemark; ⁷Balearic Institute of Endocrinology and Nutrition (IBEN), Hospital Quironsalud Palmiplanas, Palma de Mallorca, Espagne.

Contexte

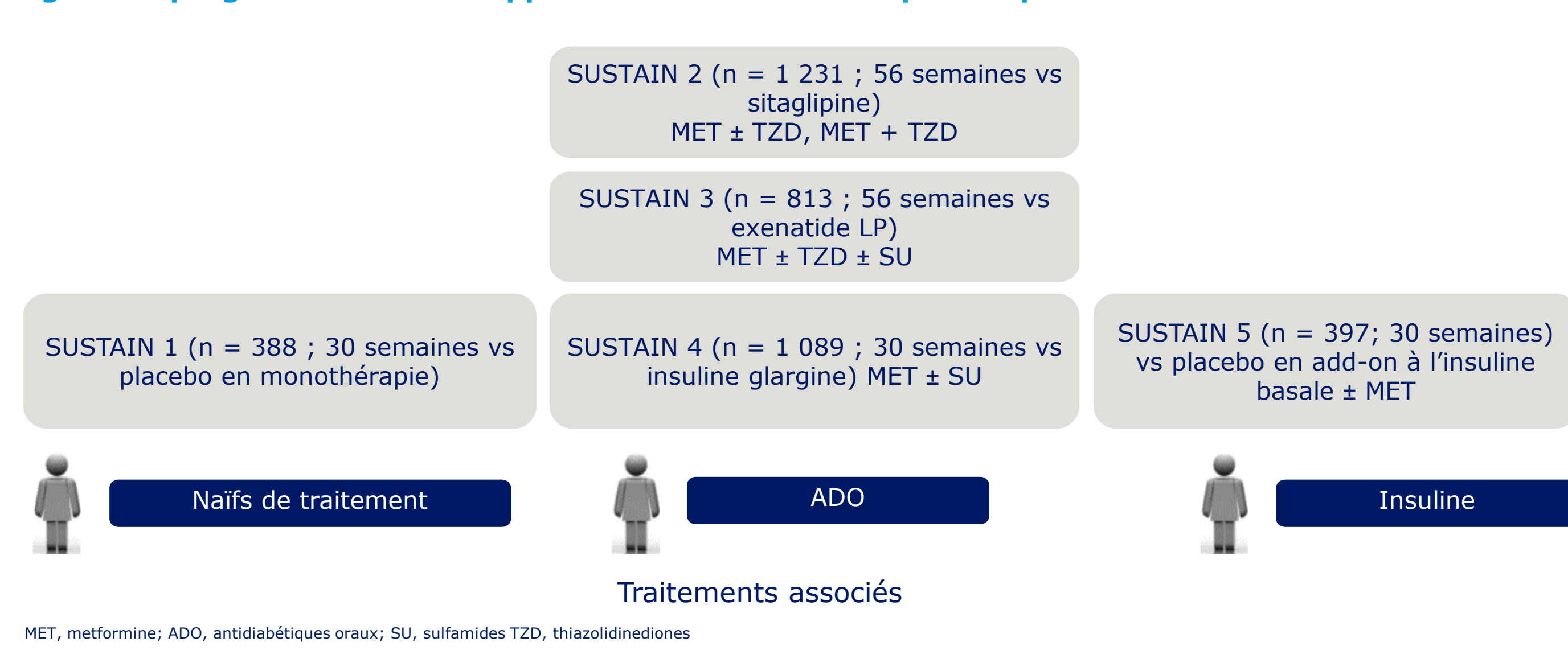
- Malgré de nombreuses options thérapeutiques disponibles, l'obtention d'un niveau cible d'HbA_{1c} demeure un challenge pour de nombreux patients diabétiques de type 2 (DT2). De plus, le surpoids ou l'obésité constitue une comorbidité fréquente chez les patients DT2.
- Le semaglutide (NovoNordisk, Danemark) 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 DT2.
- Le semaglutide 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 DT2.
- Une demi-vie d'environ une semaine lui permet une administration hebdomadaire^{3,4} :
 - 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.
- Le programme d'études cliniques 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 DT2⁶⁻¹¹.
- Ce poster rapporte une analyse post hoc des données des études SUSTAIN 1-5 évaluant l'efficacité du semaglutide (0,5 mg ; 1,0 mg) versus comparateurs (placebo, sitagliptine, exenatide LP, insuline glargine) sur la perte de poids en fonction des sous-groupes d'IMC (< 25, 25-30, 30-35, ≥ 35 kg/m²) à l'inclusion.

Méthodes

Schéma du programme d'études cliniques SUSTAIN

- Dans les études SUSTAIN 1-5, des diabétiques de type 2 adultes (IMC entre 16,35-72,84 kg/m²) 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 1,0 mg une fois par semaine après 4 semaines; dose de 1,0 mg atteinte après 4 semaines supplémentaires de titration

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



Analyses pré-planifiées

- Les principaux critères d'évaluation étaient comparables pour toutes les études⁶⁻¹⁰.
 - Le critère principal était la variation de l'HbA_{1c} entre l'inclusion et la fin de la période de traitement.
 - Les critères secondaires présentés ici comportent la variation du poids depuis l'inclusion, les pourcentages de patients présentant une perte de poids ≥ 5% ou ≥ 10% et la tolérance.

Résultats

- Au total, 3 918 diabétiques de type 2 ont été randomisés pour recevoir une fois par semaine semaglutide 0,5 mg ou 1,0 mg s.c. versus comparateurs (tableau 1).
- Les patients recevaient en parallèle un traitement antidiabétique (metformine, sulfamides, thiazolidinediones) dans SUSTAIN 2-4 et de l'insuline basale ± metformine dans SUSTAIN 5 (tableau 1, figure 1).
- La majorité des patients (> 90 %) ont complété la période d'étude. Les taux d'arrêt prématuré de traitement sont comparables entre les bras (tableau 1).
- L'âge moyen et les IMC sont également comparables entre les études.
- Des différences dans la durée d'évolution du diabète ont été observées, reflétant l'évolutivité du diabète de type 2.

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

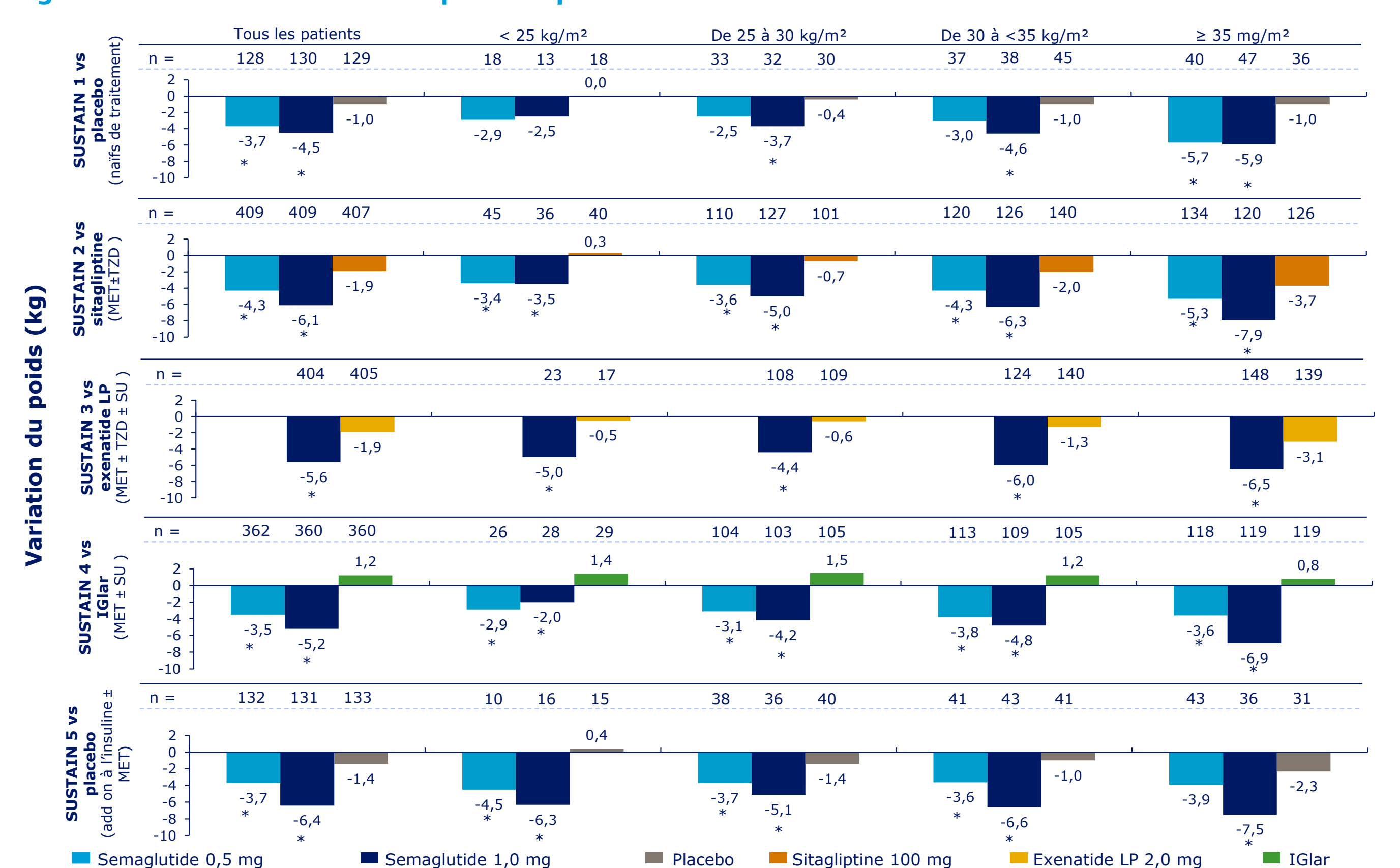
	SUSTAIN 1 : semaglutide vs placebo 30 semaines	SUSTAIN 2 : semaglutide vs sitagliptine 100 mg 56 semaines	SUSTAIN 3 : semaglutide vs exenatide LP 2,0 mg 56 semaines	SUSTAIN 4 : semaglutide vs IGl ^a 30 semaines	SUSTAIN 5 : semaglutide en add-on à l'insuline vs placebo 30 semaines
Disposition des patients, n (%)					
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					
Semaglutide 0,5 mg	9 (7,0)	23 (5,6)	N/A	24 (6,6)	4 (3,0)
Semaglutide 1,0 mg	7 (5,4)	21 (5,1)	82 (20,3)	19 (5,2)	4 (3,0)
Comparateurs	10 (7,8)	23 (5,6)	85 (21,0)	20 (5,5)	7 (5,3)
Administration d'un traitement de secours					
Semaglutide 0,5 mg	6	25	N/A	14	3
Semaglutide 1,0 mg	6	10	29	9	1
Comparateurs	27	85	48	5	21
Caractéristiques à l'inclusion, moyennes (DS)					
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 _{1c} (%)	8,1 (0,9)	8,1 (0,9)	8,3 (1,0)	8,2 (0,9)	8,4 (0,8)
GAI (mg/dL)	175,7 (48,2)	169,4 (40,7)	189,0 (48,7)	175,3 (51,2)	155,9 (53,7)
GPP incrementale (mg/dL)	45,3 (39,2)	51,0 (37,6)	39,7 (33,5)	43,4 (35,1)	55,5 (43,1)
IMC (kg/m ²)	32,9 (7,7)	32,5 (6,2)	33,8 (6,7)	33,0 (6,5)	32,2 (6,2)

GAI : glycémie à jeun; GPP : glycémie post-prandiale

Variation du poids depuis l'inclusion

- Dans les études SUSTAIN 1-5, le semaglutide a permis une perte de poids versus comparateurs pour tous les sous-groupes d'IMC avec des diminutions de 2,5 à 5,7 kg pour le semaglutide 0,5 mg et de 2,0 à 7,9 kg avec le semaglutide 1,0 mg (versus une prise de poids allant jusqu'à 1,5 kg – une diminution allant jusqu'à 3,7 kg pour les comparateurs)(figure 2) :
- Pour l'ensemble des patients inclus dans SUSTAIN 1-5, la perte de poids sous semaglutide est significative (p<0,05) versus comparateurs.
- La perte de poids est généralement plus importante sous semaglutide 1,0 mg versus 0,5 mg ou comparateurs.
- Ceci suggère que les patients avec un IMC élevé bénéficieront d'un perte de poids plus importante en valeur absolue.
- Dans l'étude SUSTAIN 4, la prise de poids sous insuline glargine est indépendante de l'IMC initial, alors que la perte de poids sous semaglutide 1,0 mg apparaît dépendante de l'IMC initial, avec un p d'interaction significatif (p=0,0046).
- Une perte de poids significative sous semaglutide a été observée chez les patients recevant des sulfamides, des thiazolidinediones et de l'insuline basale (SUSTAIN 2-5, figure 2).

Figure 2 : variation absolue du poids depuis l'inclusion dans les études SUSTAIN 1-5

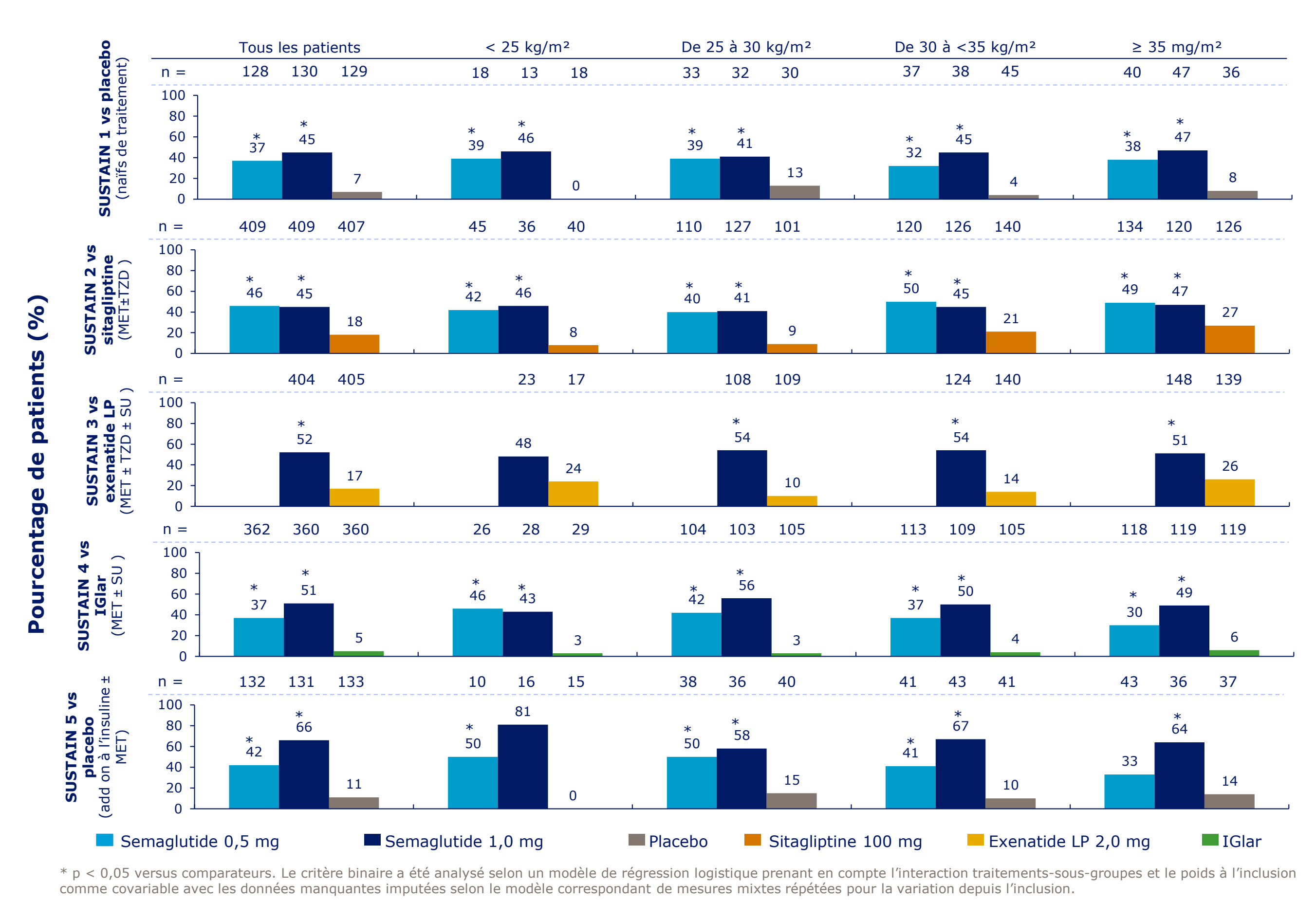


* p < 0,05 versus comparateurs. Les valeurs sont des moyennes estimées issues d'un modèle mixte de mesures répétées (MMRM) avec le traitement et les sous groupes d'IMC initiaux comme facteurs fixes, l'interaction entre le traitement, l'IMC initial et le poids à l'inclusion (kg) comme covariables, tous pondérés sur les visites.

Pourcentages de patients ayant présenté une perte de poids ≥ 5 % et ≥ 10 %

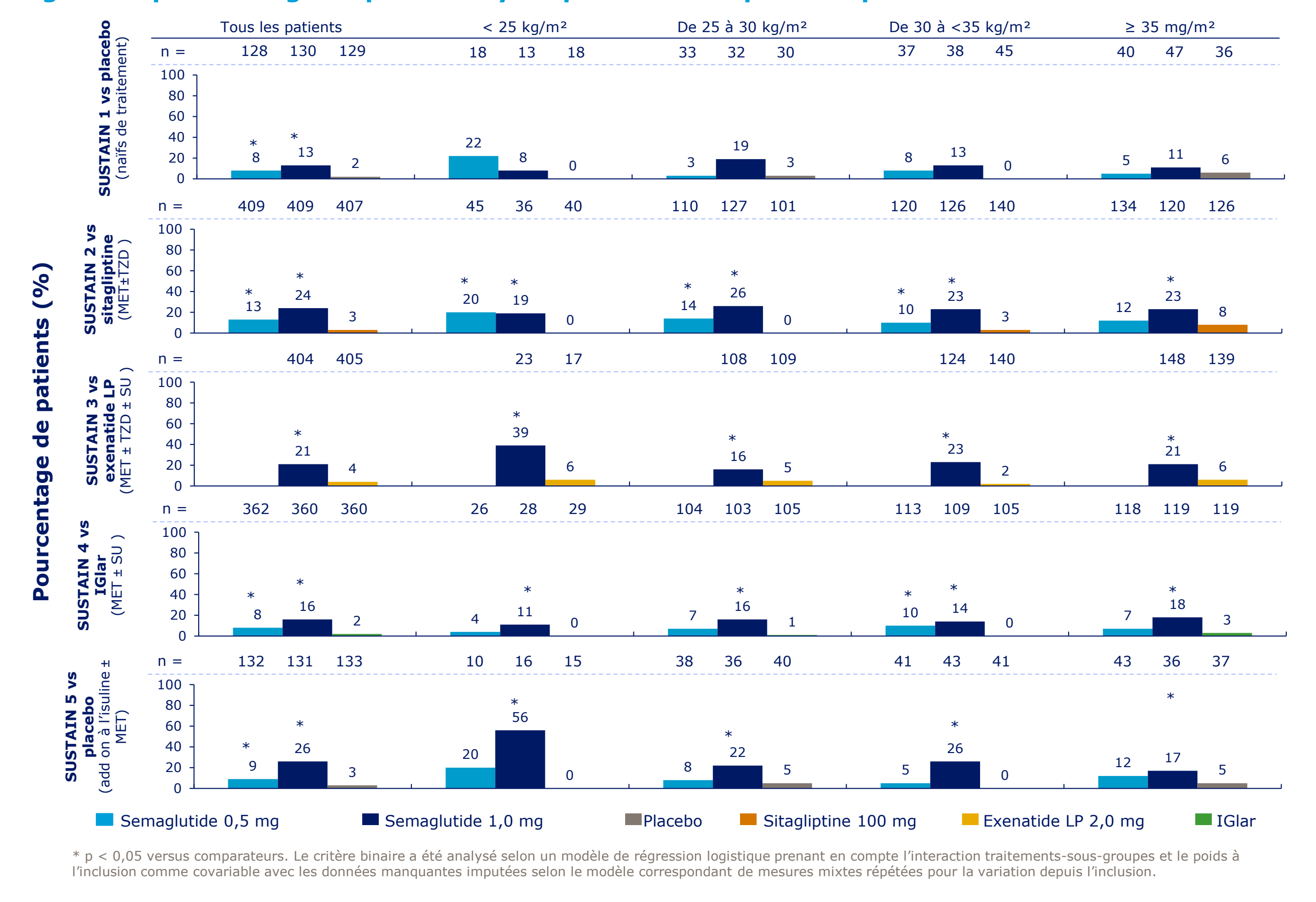
- Sur l'ensemble des patients inclus dans les études SUSTAIN 1-5, les pourcentages de patients ayant présenté une perte de poids ≥ 5 % et ≥ 10 % est significativement plus important dans les bras semaglutide versus comparateurs (figures 3 et 4).
- Le pourcentage de patients ayant présenté une perte de poids ≥ 5 % est plus important pour les patients traités par semaglutide 1,0 mg pour tous les sous-groupes d'IMC versus comparateurs (figure 3). La significativité a été atteinte dans tous les cas excepté pour un sous-groupe dans SUSTAIN 3.
- Un IMC initial élevé est associé à une perte de poids plus importante sous semaglutide : dans le sous-groupe ≥ 35 kg/m², une perte de poids ≥ 5 % a été obtenue chez 30-49 % (semaglutide 0,5 mg), 47-68 % (1,0 mg) versus 6-27 % (comparateurs) des patients (≥ 10 % : respectivement 5-12 % et 11-23 % versus 3-8 %) (figures 3 et 4).

Figure 3 : pourcentage de patients ayant présenté une perte de poids ≥ 5 %



* p < 0,05 versus comparateurs. Le critère binaire a été analysé selon un modèle de régression logistique prenant en compte l'interaction traitements-sous-groupes et le poids à l'inclusion comme covariables avec les données manquantes imputées selon le modèle correspondant de mesures mixtes répétées pour la variation depuis l'inclusion.

Figure 4 : pourcentage de patients ayant présenté une perte de poids ≥ 10 %



* p < 0,05 versus comparateurs. Le critère binaire a été analysé selon un modèle de régression logistique prenant en compte l'interaction traitements-sous-groupes et le poids à l'inclusion comme covariables avec les données manquantes imputées selon le modèle correspondant de mesures mixtes répétées pour la variation depuis l'inclusion.

Tolérance

- Globalement, l'incidence de survenue des effets indésirables (EI) est plus élevée avec le semaglutide versus comparateurs pour tous les sous-groupes initiaux d'IMC (tableau 2).
- Les différences les plus marquées ont été observées chez les patients avec un IMC < 25 kg/m².
 - La plupart des EI étaient de sévérité légère à modérée.
- Pour le semaglutide et les comparateurs :
 - Les arrêts prématurés de traitement pour EI sont plus fréquents sous semaglutide versus comparateurs. Ils sont inversement corrélés avec l'IMC (tableau 2).
 - Dans le sous groupe d'IMC < 25 kg/m², les nausées sont la cause la plus fréquente d'arrêt de traitement pour EI (3,9% semaglutide 0,5 mg et 1,0 mg vs 3,0% pour les comparateurs).
 - Le taux d'EI sérieux est comparable pour les différents groupes de traitement et sous groupes d'IMC. Les patients avec un IMC élevé (≥30 kg/m²) ont rapporté plus d'événements en comparaison aux autres sous groupes (tableau 2).
- Dans les bras semaglutide, les taux d'EI gastro-intestinaux sont plus élevés chez ceux ayant l'IMC le moins élevé (< 30 kg/m²; tableau 2)

Tableau 2 : analyse poolée de la sécurité et de la tolérance en fonction des sous groupes initiaux d'IMC

	Nombre de patients	Semaglutide 0,5 mg			Semaglutide 1,0 mg			Comparateur					
		N	(%)	R	N	(%)	R	N	(%)	R			
EI (tous grades)													
< 25 kg/m ²	324	71	(71,0)	341	438,2	84	(71,7)	383	414,8	74	(63,4)	215	241,3
25 ≤ <30 kg/m ²	1 076	202	(71,0)	847	384,8	284	(69,8)	1 348	391,2	258	(67,2)	914	273,4
30 ≤ <35 kg/m ²	1 222	224	(72,0)	932	367,6	309	(70,4)	1 236	327,1	329	(69,6)	1 291	306,8
≥ 35 kg/m ²	1 262	234	(69,8)	1 009	370,5	337	(71,8)	1 598	388,0	319	(69,7)	1 333	328,5
EI sérieux													
< 25 kg/m ²	334	4	(3,9)	10	11,9	2	(1,8)	3	3,6	3	(2,7)	3	3,6
25 ≤ <30 kg/m ²	1 076	16	(5,6)	20	9,1	26	(6,5)	34	9,9	21	(5,6)	28	8,5
30 ≤ <35 kg/m ²	1 222	25	(8,0)	36	14,1	31	(7,1)	48	12,7	28	(5,9)	33	7,9
≥ 35 kg/m ²	1 262	22	(6,5)	40	14,6	45	(9,6)	52	12,6	33	(7,2)	40	9,9
EI gastro-intestinaux													
< 25 kg/m ²	334	45	(45,2)	135	173,3	55	(48,0)	169	181,9	17	(15,5)	47	56,3
25 ≤ <30 kg/m ²	1 076	121	(42,5)	298	135,9	176	(43,3)	624	181,5	84	(22,0)	167	50,1
30 ≤ <35 kg/m ²	1 222	116	(37,1)	293	115,4	168	(38,3)	444	117,6	123	(26,0)	256	60,9
≥ 35 kg/m ²	1 262	129	(38,7)	276	102,2	183	(38,9)	578	140,8	101	(22,1)	216	53,8
Arrêts de traitement pour EI													
< 25 kg/m ²	334	11	(11,7)	16	22,1	19	(16,5)	22	25,8	7	(6,5)	16	20,1
25 ≤ <30 kg/m ²	1 076	31	(10,9)	53	24,2	36	(8,9)	67	19,3	13	(3,4)	22	6,7
30 ≤ <35 kg/m ²	1 222	14	(4,5)	22	8,7	34	(7,8)	50	13,2	17	(3,5)	23	5,4
≥ 35 kg/m ²	1 262	11	(3,3)	19	7,1	30	(6,4)	47	11,3	12	(2,6)	18	4,5

% : nombre de patients dans l'échantillon analysable pour la tolérance ayant présenté au moins 1 événement; % : pourcentage de patients ayant présenté au moins 1 événement; E : nombre d'événements; R : taux d'événement pour 100 patients-années. Les % et taux d'événements sont ajustés selon la méthode de Cochran-Mantel-Haenszel.

Références bibliographiques :

- del Canizo-Gomez FJ, Moreira-Andres MN. Diabetes Res Clin Pract 2004; 65(2): 125-33
- Inzucchi SE et al. Diabetes Care 2012; 35(6): 1364-79
- Kapitza C et al. J Clin Pharmacol 2015; 55(5): 497-504
- Marbury T et al. Diabetologia 2015; 57(Suppl. 1): S358
- Lau J et al. J Med Chem 2015; 58(18): 7370-80
- Sorri C et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; Apr;5(4):251-260
- Ahrén B et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 10.1016/S2213-8587(17)30092-X
- Ahmann AJ et al. American Diabetes Association 76th Scientific Sessions. New Orleans, Louisiana, USA; 2016. p. 187-OR
- Aroda V et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; May;5(5):355-366
- Rodbard H et al. Diabetologia 2016; Suppl 1(S59): S364-5
- Marso SP et al. N Engl J Med 2016; 375: 1834-44

Conclusions :

- Chez les diabétiques de type 2 inclus dans les études SUSTAIN 1-5, l'efficacité du semaglutide en administration hebdomadaire s.c. sur la perte de poids est constante versus comparateurs et ce, quel que soit l'IMC initial.
- La perte de poids sous semaglutide est supérieure à celle obtenue sous placebo, sitagliptine, exenatide LP, insuline glargine et placebo en add on à l'insuline.
- Environ la moitié des patients avec un IMC ≥ 35 kg/m² ont perdu ≥ 5 % de leur poids sous semaglutide 1,0 mg. 11 à 23 % ont présenté une perte de poids ≥ 10 %.
- En général, l'incidence de survenue des EI est plus élevée sous semaglutide versus comparateurs pour tous les sous groupes initiaux d'IMC.
- Les taux d'EI et d'arrêts de traitement pour EI montrent que le semaglutide est d'autant mieux toléré que l'IMC est élevé.
- Globalement, la tolérance du semaglutide est bonne, avec un profil de tolérance comparable à celui autres agonistes des récepteurs au GLP-1.