

# Méta-analyse des études SUSTAIN 1-5 : perte de poids sous semaglutide dans le diabète de type 2

Auteurs : Bertrand Cariou<sup>1</sup>, Ildiko Lingvay<sup>2</sup>, Jörg Lüdemann<sup>3</sup>, Michel Marre<sup>4</sup>, Kari Uusinarauk<sup>5</sup>, Vincent Woo<sup>6</sup>, Henrik F. Thomsen<sup>7</sup>, Nelun Wijayasinghe<sup>8</sup>, Melanie Davies<sup>9</sup> - Poster N° P318

<sup>1</sup>CHU Nantes, France; <sup>2</sup>University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, Etats-Unis; <sup>3</sup>Diabetes Medical Centre & Centre for Clinical Studies, Falkensee, Allemagne; <sup>4</sup>CHU Bichat-Claude Bernard, Paris, France; <sup>5</sup>CSHP / DaVita Clinical Research, Colorado Springs, CO, Etats-Unis; <sup>6</sup>Health Sciences Centre, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada; <sup>7</sup>Novo Nordisk A/S, Aalborg, Danemark; <sup>8</sup>Novo Nordisk A/S, Søborg, Danemark; <sup>9</sup>University of Leicester, Diabetes Research Centre, Leicester, Royaume-Uni.

## Contexte

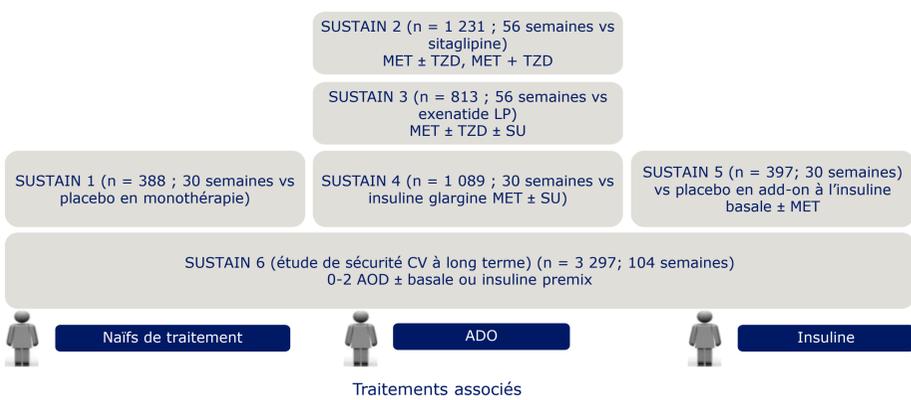
- Diabète et obésité sont fréquemment associés. Environ 90 % des diabétiques de type 2 (DT2) sont en surpoids ou obèses et, malgré les règles hygiéno-diététiques et l'exercice, le contrôle du poids demeure un challenge pour de nombreux patients<sup>1</sup>.
- Le semaglutide (NovoNordisk, Danemark) est 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 une 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 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 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 iDPP-4, la sitagliptine, les deux en association à 1-2 antidiabétiques oraux (ADO)(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, MET+SU, autres)<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 portant sur la variation du poids depuis l'inclusion, le pourcentage de patients avec une perte de poids  $\geq 5\%$  et  $\geq 10\%$ , la variation de l'IMC et du tour de taille. 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 du poids depuis l'inclusion, le pourcentage de patients avec une perte de poids  $\geq 5\%$  et  $\geq 10\%$ , la variation de l'IMC et du tour de taille.
- 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).

## 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).
  - 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.
- Le poids moyen (89 à 96 kg), l'IMC et le tour de taille à l'inclusion étaient comparables entre les bras de traitement des différentes études.

Tableau 1 : disposition des patients 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 en add-on à l'insuline vs placebo 30 semaines
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)

## Evolution du poids

- Une diminution moyenne du poids (variation absolue en kg depuis l'inclusion) de - 3,5 à - 6,4 kg a été observée sous semaglutide en s.c. hebdomadaire versus une variation allant de - 1,9 kg à + 1,2 kg pour les comparateurs (tous p < 0,0001)(figure 2).
- Le bénéfice du semaglutide est retrouvé quand la variation de poids est exprimée en pourcentage depuis l'inclusion : de - 3,8 à - 7,3 % versus - 1,9 à + 1,4 % pour les comparateurs (tous p < 0,0001)(figure 3).
- Le traitement par semaglutide a permis d'obtenir versus comparateurs un pourcentage supérieur de patients avec une perte de poids  $\geq 5\%$  (37 à 46 % pour semaglutide 0,5 mg, 45 à 66 % pour semaglutide 1,0 mg versus 5 à 18 %)(figure 4) et  $\geq 10\%$  (respectivement 8 à 13 %, 13 à 26 % versus 2 à 4 %)(figure 5) et des diminutions significatives de l'IMC (- 1,2 à - 1,6 kg/m<sup>2</sup> pour semaglutide 0,5 mg, - 1,6 à - 2,3 kg/m<sup>2</sup> pour semaglutide 1,0 mg versus - 0,7 à + 0,4 kg/m<sup>2</sup>) (tous p < 0,05).

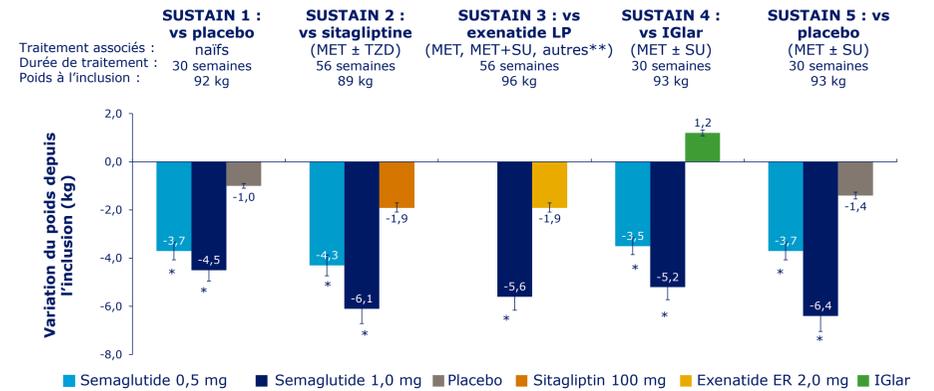
## Références bibliographiques :

- Van Gaal L and Scheen A. *Diabetes Care* 2015;38:1161-72
- Lau J et al. *J Med Chem* 2015; 58(18): 7370-80
- Kapitza C et al. *J Clin Pharmacol* 2015; 55(5): 497-504
- Sorri 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

## Conclusions :

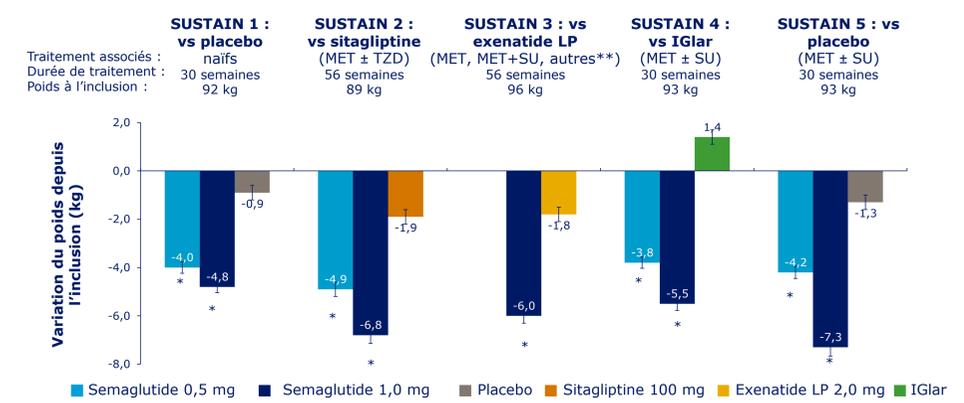
- Chez le diabétique de type 2, le semaglutide permet une amélioration cliniquement significative du poids, de l'IMC et du tour de taille versus comparateurs.
- L'effet du semaglutide sur le poids est (versus tous les comparateurs) :
  - Retrouvé quel que soit le profil des patients DT2 allant des patients naïfs de traitement à ceux à un stade avancé de la maladie diabétique traités par insuline;
  - Cliniquement significatif avec des pourcentages importants de patients présentant une perte de poids  $\geq 5\%$  et  $\geq 10\%$ .
- Ces résultats sont à mettre en parallèle avec ceux de deux posters présentés à la SFE :
  - Etude SUSTAIN 6 (poster P. Gourdy n°P346) où le semaglutide, en ajout au traitement standard, a permis une diminution cliniquement significative et prolongée du poids, de l'IMC et du tour de taille à 2 ans chez des patients DT2 à haut risque CV.
  - Une méta-analyse de SUSTAIN 1-5 (poster E. Disse n°P346) où le pourcentage de patients répondeurs au critère composite - réduction de l'HbA<sub>1c</sub>  $\geq 1\%$  et perte de poids  $\geq 5\%$  - est significativement plus important avec le semaglutide versus comparateurs (tous p < 0,0001).

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



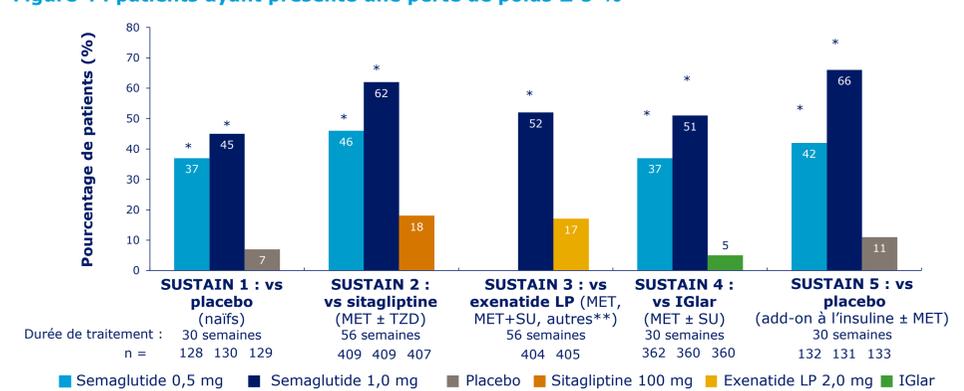
\* p < 0,0001 versus comparateurs. Valeurs : moyennes estimées issues d'un modèle MMRM prenant en compte les valeurs sous traitement sans traitement de secours des patients de la totalité de l'échantillon (+/- SE de la moyenne) \*\* autres : TZD, MET + TZD ou SU + TZD  
\* Tous p < 0,0001 versus comparateurs.

Figure 3 : évolution du poids – pourcentage de variation depuis l'inclusion dans les études SUSTAIN 1-5



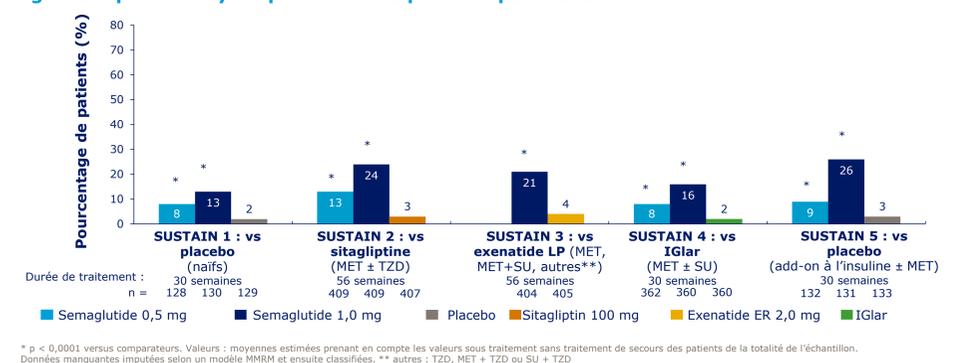
\* p < 0,0001 versus comparateurs. Valeurs : moyennes estimées issues d'un modèle MMRM prenant en compte les valeurs sous traitement sans traitement de secours des patients de la totalité de l'échantillon (+/- SE de la moyenne) \*\* autres : TZD, MET + TZD ou SU + TZD

Figure 4 : patients ayant présenté une perte de poids  $\geq 5\%$



\* p < 0,0001 versus comparateurs. Valeurs : moyennes estimées prenant en compte les valeurs sous traitement sans traitement de secours des patients de la totalité de l'échantillon. Données manquantes imputées selon un modèle MMRM et ensuite classifiées. \*\* autres : TZD, MET + TZD ou SU + TZD

Figure 5 : patients ayant présenté une perte de poids  $\geq 10\%$

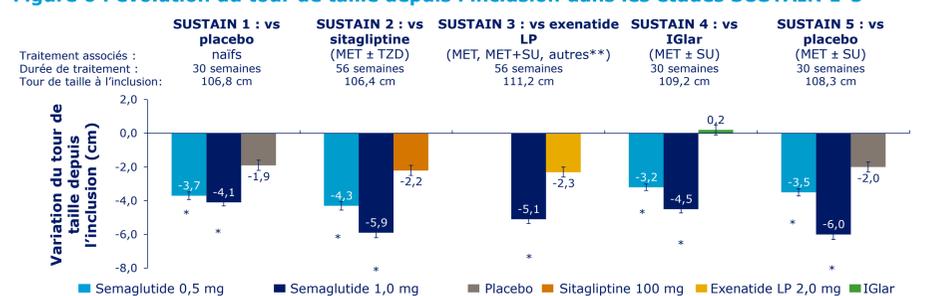


\* p < 0,0001 versus comparateurs. Valeurs : moyennes estimées prenant en compte les valeurs sous traitement sans traitement de secours des patients de la totalité de l'échantillon. Données manquantes imputées selon un modèle MMRM et ensuite classifiées. \*\* autres : TZD, MET + TZD ou SU + TZD

## Evolution du tour de taille

- Le bénéfice observé en faveur des bras semaglutide sur l'évolution du poids et de l'IMC est également retrouvé pour le tour de taille : diminution allant de - 3,2 à - 6,0 cm sous semaglutide versus - 2,3 à + 0,2 cm pour les comparateurs (p < 0,05)(figure 6).

Figure 6 : évolution du tour de taille depuis l'inclusion dans les études SUSTAIN 1-5



\* p < 0,05 versus comparateurs. Valeurs : moyennes estimées issues d'un modèle MMRM prenant en compte les valeurs sous traitement sans traitement de secours des patients de la totalité de l'échantillon (+/- SE de la moyenne) \*\* autres : TZD, MET + TZD ou SU + TZD