

Profils d'auto-surveillance glycémique des patients diabétiques de type 2 (DT2) traités par dulaglutide hebdomadaire versus exénatide deux fois par jour (2x/j) et liraglutide (LIR) en prise quotidienne (OD) dans les études AWARD (Assessment of Weekly Administration of dulaglutide in Diabetes) -1 et -6

Francisco J Tinahones,¹ Santiago Tofé Povedano,² Luis Alberto Vázquez,³ Claudia Nicolay,⁴ Valeria Pechtner,⁵ Raffaella Gentilella,⁶ Jesús Reviriego³

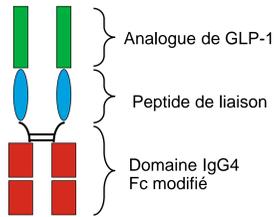
¹Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, Espagne ; ²Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Espagne ; ³Eli Lilly, Alcobendas, Espagne ; ⁴Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Allemagne ; ⁵Lilly Diabetes, Eli Lilly & Company, Neuilly-sur-Seine, France ; ⁶Eli Lilly Italia, Sesto Fiorentino, Italie

INTRODUCTION

Dulaglutide

Le dulaglutide est une protéine de fusion-Fc GLP-1 recombinante associant un peptide analogue du GLP-1 humain à un fragment (Fc) modifié d'une IgG4 humaine^{1,2}

- ♦ Longue demi-vie plasmatique (~ 5 jours)
- ♦ Administration hebdomadaire (1x/sem)
- ♦ Clairance rénale minimale
- ♦ Faible potentiel immunogène
- ♦ Solution injectable sans reconstitution



CONTEXTE

Étude	Bras de traitement	Traitement antidiabétique de fond
AWARD-1 ⁴	Dulaglutide 1,5 mg 1x/sem Dulaglutide 0,75 mg 1x/sem Exénatide 10 µg 2x/sem Placebo	Metformine Pioglitazone
AWARD-6 ⁵	Dulaglutide 1,5 mg 1x/sem Liraglutide 1,8 mg 1x/sem	Metformine

- ♦ Des réductions significatives (p < 0,001 vs placebo) dans la moyenne des moindres carrés (MC) [erreur standard (ES)] du taux à 26 semaines par rapport à la valeur initiale ont été observées dans AWARD-1 avec le dulaglutide 1,5 mg [-1,51 % (0,06)] et le dulaglutide 0,75 mg [-1,30 (0,06)] et l'exénatide 2x/j [-0,99 % (0,06)]⁴
- ♦ Des réductions significatives (p < 0,001) dans la moyenne des MC du taux d'HbA1c à 26 semaines par rapport à la valeur initiale ont été observées dans AWARD-6 avec le dulaglutide 1,5 mg [-1,42 % (0,05)] et le liraglutide [-1,36 % (0,05)]⁵
- ♦ Le dulaglutide 1,5 mg et 0,75 mg ont été supérieurs à l'exénatide 2x/j (p < 0,001 pour la supériorité) et le dulaglutide 1,5 mg a été non-inférieur au liraglutide (p < 0,001 pour la non-infériorité) sur la réduction de l'HbA1c à 26 semaines par rapport à la valeur initiale dans ces études^{4,5}
- ♦ Les profils d'auto-surveillance glycémique (ASG) apportent des informations supplémentaires importantes sur les effets des médicaments antidiabétiques

OBJECTIF

- ♦ Présenter des données d'ASG détaillées dans les essais AWARD-1 et -6

MÉTHODES

Schéma de l'étude

- ♦ AWARD-1 et -6 étaient des essais de phase 3 randomisés à bras parallèles

Patients et traitements

- ♦ Des patients adultes atteints d'un DT2 ont été randomisés pour recevoir du dulaglutide 1,5 mg 1x/sem, du dulaglutide 0,75 mg 1x/sem, de l'exénatide 2x/j ou un placebo (dans tous les cas avec de la metformine et de la pioglitazone) dans AWARD-1 (n=976) et du dulaglutide 1,5 mg ou du liraglutide 1,8 mg une fois par jour (1x/j) (dans tous les cas avec de la metformine) dans AWARD-6 (n=599)

Analyses

- ♦ Les résultats sont présentés pour le dulaglutide et les comparateurs actifs uniquement; populations en intention de traiter (ITT)
- ♦ Les variations des profils d'ASG à la semaine 26 par rapport aux valeurs initiales ont été analysées telles que préspecifiées (modèle mixte de mesures répétées)
- ♦ Les caractéristiques initiales des patients ainsi que les résultats de tolérance sont présentés de manière descriptive

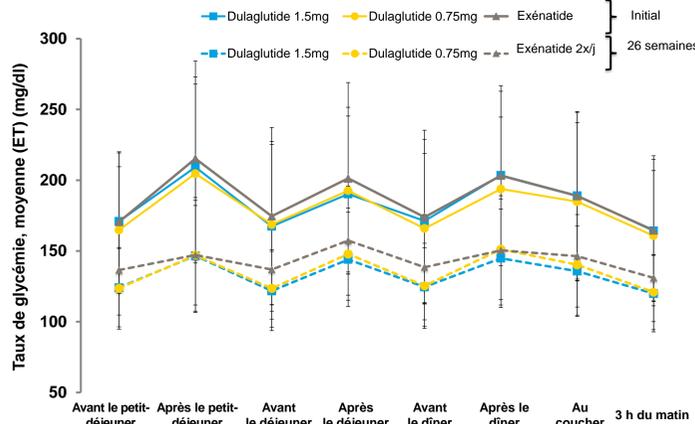
RÉSULTATS

Caractéristiques initiales des patients

	DU 1,5 mg	DU 0,75 mg	Comparateur
AWARD-1	n=279	n=280	n=276
Sexe, femmes, %	42	40	44
Âge, années	56,3 (9,7)	55,8 (9,5)	55,5 (10,2)
Poids, kg	96,2 (19,6)	95,5 (20,6)	97,4 (18,9)
IMC, kg/m ²	33,1 (5,3)	33,0 (5,5)	33,5 (5,4)
Durée du diabète, années	8,8 (5,6)	8,8 (5,5)	8,8 (5,7)
HbA1c, %	8,10 (1,34)	8,05 (1,24)	8,07 (1,34)
AWARD-6	n=299	-	n=300
Sexe, femmes, %	54	-	50
Âge, années	56,5 (9,3)	-	56,8 (9,9)
Poids, kg	93,8 (18,2)	-	94,4 (19,0)
IMC, kg/m ²	33,5 (5,1)	-	33,6 (5,2)
Durée du diabète, années	7,1 (5,4)	-	7,3 (5,4)
HbA1c, %	8,06 (0,81)	-	8,05 (0,79)

Les valeurs sont des moyennes (écart type) sauf indication contraire ; comparateur pour AWARD-1 : exénatide 10 µg 2x/j ; comparateur pour AWARD-6 : liraglutide 1,8 mg ; DU : dulaglutide

AWARD-1 : Profils d'ASG à 8 points initiales et à 26 semaines



Initiale	Glycémie (mg/dl)							
	Avant le petit-déjeuner	Après le petit-déjeuner	Avant le déjeuner	Après le déjeuner	Avant le dîner	Après le dîner	Au coucher	3 h du matin
DU 1,5 mg	170,9 (49,1)	209,3 (63,7)	167,4 (59,9)	190,2 (55,1)	171,2 (57,7)	203,4 (59,4)	189,1 (58,9)	164,2 (53,0)
n	266	264	265	265	263	260	261	261
DU 0,75 mg	164,8 (44,7)	204,7 (63,2)	168,7 (56,6)	192,6 (58,9)	165,9 (52,9)	193,8 (50,8)	184,8 (56,0)	160,7 (46,0)
n	261	259	259	260	259	260	251	251
EX 2x/j	170,5 (48,7)	215,3 (68,8)	174,6 (62,7)	201,3 (67,7)	173,9 (61,4)	203,2 (63,6)	188,8 (59,7)	164,6 (50,2)
n	259	259	259	258	259	258	255	254

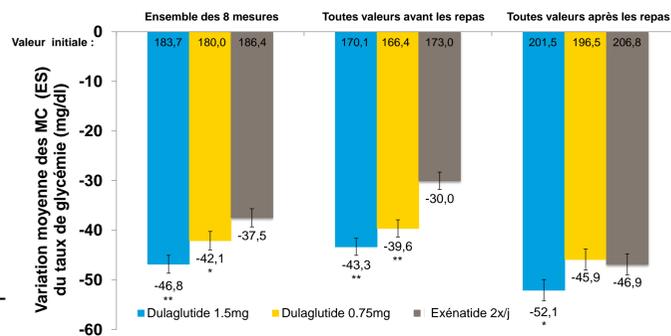
Les valeurs sont les moyennes (écart-type [ET]) des taux de la glycémie plasmatique (mg/dl) ; DU : dulaglutide ; EX : exénatide

AWARD-1 : Variation des profils d'ASG à 26 semaines par rapport aux valeurs initiales

	Avant le petit-déjeuner	Après le petit-déjeuner	Avant le déjeuner	Après le déjeuner	Avant le dîner	Après le dîner	Au coucher	3 h du matin
DU 1,5 mg	-43,9 (1,9)**	-59,8 (2,7)	-44,3 (2,1)**	-45,9 (2,5)**	-41,5 (2,2)**	-51,7 (2,5)**	-47,9 (2,4)**	-40,8 (1,9)**
n	226	222	224	224	224	219	220	216
DU 0,75 mg	-40,0 (1,9)**	-56,5 (2,7)	-41,6 (2,2)**	-41,3 (2,5)*	-38,8 (2,2)**	-41,7 (2,5)	-41,1 (2,5)	-38,0 (2,0)**
n	218	216	214	214	216	217	207	205
EX 2x/j	-30,4 (1,9)	-60,2 (2,8)	-30,5 (2,2)	-35,0 (2,5)	-28,3 (2,2)	-45,4 (2,5)	-36,7 (2,5)	-29,2 (2,0)
n	211	210	209	209	211	210	208	206

Les valeurs sont les variations des moyennes des MC (ES) de la glycémie (mg/dl) ; DU : dulaglutide ; EX : exénatide ; *p < 0,05, **p < 0,001 dulaglutide vs exénatide

AWARD-1 : Variation de la glycémie à 26 semaines par rapport aux valeurs initiales



*p < 0,05, **p < 0,001 dulaglutide vs exénatide 2x/j

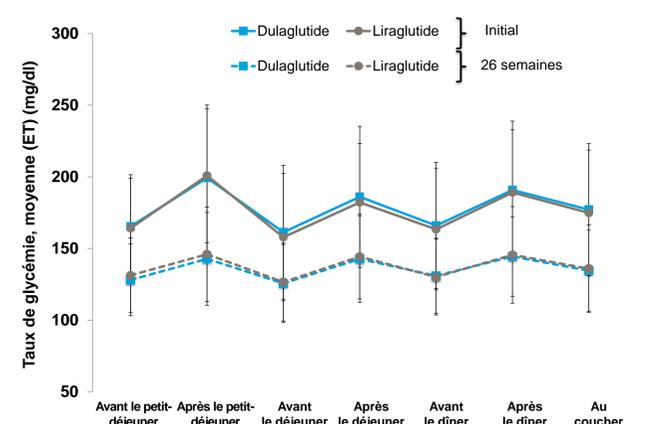
Événements indésirables

- ♦ Les principaux événements indésirables survenus avec tous les traitements étaient de nature gastro-intestinale^{4,5}
- ♦ À 26 semaines, la fréquence d'hypoglycémie totale (glycémie plasmatique ≤ 3,9 mmol/l avec ou sans symptômes) était de 0,45, 1,10 et 1,47 événements/patient/année pour le dulaglutide 1,5 mg, le dulaglutide 0,75 mg et l'exénatide, respectivement⁴ et de 0,34 et 0,52 événement/patient/année pour le dulaglutide 1,5 mg et le liraglutide, respectivement⁵
- ♦ Aucun patient recevant le dulaglutide n'a présenté d'hypoglycémie sévère dans les deux études^{4,5}

Résumé

- ♦ Le dulaglutide 1,5 mg a entraîné des réductions de la glycémie plasmatique moyenne (MC) avant chaque repas, après le déjeuner, après le dîner, au coucher et à 03 heures plus importantes que l'exénatide (p < 0,05 pour toutes les comparaisons)
- ♦ Le dulaglutide 1,5 mg a entraîné des réductions de la glycémie plasmatique moyenne (MC) de l'ensemble de toutes les glycémies, de toutes les glycémies avant les repas et toutes les glycémies après les repas plus importantes que l'exénatide (p < 0,05 pour toutes les comparaisons)
- ♦ Les résultats étaient globalement similaires pour les comparaisons entre le dulaglutide 0,75 mg et l'exénatide 2x/j
- ♦ Il n'y a pas eu de différence significative entre le dulaglutide 1,5 mg et le liraglutide 1,8 mg pour les réductions des taux de glycémie plasmatique à aucun moment

AWARD-6 : Profils d'ASG à 7 points initial et à 26 semaines



Initiale	Glycémie (mg/dl)					
	Avant le petit-déjeuner	Après le petit-déjeuner	Avant le déjeuner	Après le déjeuner	Avant le dîner	Après le dîner
DU 1,5 mg	165,3 (36,2)	199,3 (50,8)	161,3 (46,7)	186,0 (49,2)	166,0 (44,0)	190,8 (48,1)
n	298	297	297	297	297	291
Lira 1,8 mg	164,2 (35,0)	200,8 (46,9)	157,9 (44,5)	182,1 (41,1)	163,4 (42,3)	189,1 (43,7)
n	299	299	298	299	297	294

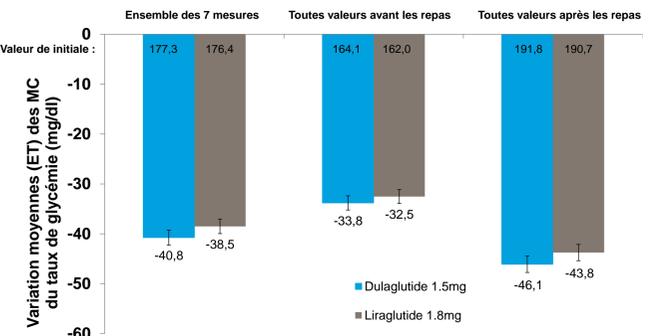
Les valeurs sont les moyennes (écart-type [ET]) des taux de la glycémie plasmatique (mg/dl) ; DU : dulaglutide ; Lira : liraglutide

AWARD-6 : Variation des profils d'ASG à 26 semaines par rapport aux valeurs initiales

	Avant le petit-déjeuner	Après le petit-déjeuner	Avant le déjeuner	Après le déjeuner	Avant le dîner	Après le dîner	Au coucher
DU 1,5 mg	-36,2 (1,6)	-54,4 (2,0)	-32,9 (1,7)	-39,0 (1,9)	-31,8 (1,7)	-43,9 (1,9)	-40,0 (1,9)
n	269	268	266	268	266	267	252
Lira 1,8 mg	-32,6 (1,6)	-51,4 (2,0)	-32,2 (1,7)	-37,0 (1,9)	-32,5 (1,7)	-42,4 (1,9)	-37,8 (1,9)
n	267	267	267	267	267	264	258

Les valeurs sont les variations des moyennes (ET) des MC du taux de glycémie (mg/dl) ; DU : dulaglutide ; Lira : liraglutide

AWARD-6 : Variation de la glycémie à 26 semaines par rapport aux valeurs initiales



CONCLUSIONS

- ♦ Ces résultats d'ASG, qui sont cohérents avec les diminutions du taux d'HbA1c entre les traitements dans chaque étude, démontrent que le dulaglutide 1,5 mg 1x/sem entraîne une amélioration plus importante des profils d'ASG que l'exénatide 10 µg 2x/j et similaire au liraglutide 1,8 mg 1x/j
- ♦ Le dulaglutide (1,5 mg et 0,75 mg) est efficace pour réduire les taux de glycémie plasmatique avant et après les repas

Remerciements :

Les auteurs souhaiteraient remercier Caroline Spencer (Rx Communications, Mold, Royaume-Uni) pour son aide dans la rédaction médicale avec la préparation de ce document, financé par Eli Lilly and Company

Références :

1. Glaesner et al. Diabetes Metab Res Rev 2010;26(4):287-96
2. Krulitzky et al. Postgraduate Medicine 2014;126(6):60-72
3. Trulicity [Résumé des caractéristiques du produit]. Houten, Pays-Bas : Eli Lilly and Company; 2014
4. Wysham et al. Diabetes Care 2014;37(8):2159-67
5. Dungan et al. Lancet 2014;384(9951):1349-57