

Les patients atteints d'un diabète de type 2 (DT2) traités par dulaglutide en administration hebdomadaire sont plus susceptibles de présenter une glycémie à jeun (GàJ) $\leq 6,7$ mmol/L à 2 semaines que ceux traités par metformine, sitagliptine ou exénatide deux fois par jour (2x/j) : Données précoces et à long terme (52 semaines) issues de 3 essais cliniques

Mark Edwards,¹ Omolara Adetunji,² Heike Jung,³ Claudia Nicolay,³ Valeria Pechtner⁴ (présentateur non auteur)

¹The Hillingdon Hospital, Uxbridge, Middlesex, RU ; ²Eli Lilly & Company, Basingstoke, RU ; ³Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Allemagne ; ⁴Lilly Diabetes, Eli Lilly & Company, Neuilly-sur-Seine, France

CONTEXTE

- L'efficacité et la sécurité d'emploi du dulaglutide ont été confirmées au cours des essais de phase 3 AWARD-3, -5 et -1 :
 - AWARD-3 : Patients avec un DT2 randomisés pour recevoir du dulaglutide 1,5 mg ou 0,75 mg 1/sem ou de la metformine ($\geq 1 500$ mg/jour)¹ en monothérapie
 - AWARD-5 : Patients avec un DT2 sous metformine ($\geq 1 500$ mg/jour) randomisés pour recevoir du dulaglutide 1,5 mg ou 0,75 mg 1/sem, de la sitagliptine 100 mg/jour ou un placebo²
 - AWARD-1 : Patients avec un DT2 sous metformine (1 500 à 3 000 mg/jour) et pioglitazone (30 à 45 mg/jour) randomisés pour recevoir du dulaglutide 1,5 mg ou 0,75 mg 1/sem, de l'exénatide 10 μ g 2/jour, ou un placebo³
- La GàJ à 2 semaines est un indicateur précoce potentiel de réponse (HbA1c) au traitement⁴

OBJECTIF

- Le but de cette analyse *post hoc* était d'étudier les effets de l'administration hebdomadaire de dulaglutide 1,5 mg et 0,75 mg et des comparateurs actifs non insuliniques (metformine $\geq 1 500$ mg/jour ; sitagliptine 100 mg/jour ; exénatide 10 μ g 2/jour) sur la GàJ précoce en tant qu'indicateur potentiel de contrôle glycémique à long terme jusqu'à 52 semaines
 - Cette évaluation a été effectuée en analysant la proportion de patients avec une GàJ $\leq 6,7$ mmol/L à 2 semaines et à 52 semaines de traitement dans AWARD-3, -5 et -1
 - Une valeur de GàJ de 6,7 mmol/L (120 mg/dL) a été choisie comme limite supérieure de glycémie dite « normale »

MÉTHODES

- Cette analyse exploratoire porte sur les populations en intention-de-traiter et ayant reçu un traitement actif dans AWARD-3, -5 et -1
 - AWARD-3 : dulaglutide 1,5 mg ou dulaglutide 0,75 mg 1/sem ou metformine $\geq 1 500$ mg/jour (n=807)¹
 - AWARD-5 : dulaglutide 1,5 mg ou dulaglutide 0,75 mg 1/sem ou sitagliptine 100 mg/jour (n=921)²
 - AWARD-1 : dulaglutide 1,5 mg ou dulaglutide 0,75 mg 1/sem ou exénatide 10 μ g 2/jour (n=835)³
- Dans AWARD-5 et -1 la GàJ[®] a été mesuré au laboratoire central ; dans AWARD-3, la GàJ initiale a été mesurée au laboratoire central et la GàJ moyenne en semaines 2 et 52 a été calculée à partir des profils d'auto-surveillance glycémique à 8 points
- Seules les données pré-traitement de secours (hyperglycémie) ont été utilisées dans les essais AWARD-1 et -3
- Les patients de l'essai AWARD-5 atteignant des critères prédéfinis d'hyperglycémie ont été sortis de l'étude ; seules les données antérieures à la sortie ont été utilisées
- Deux catégories de GàJ ont été considérées : $\leq 6,7$ mmol/L et $> 6,7$ mmol/L
- Les proportions de patients sous dulaglutide 1,5 mg, dulaglutide 0,75 mg, metformine, sitagliptine et exénatide BID avec une GàJ $\leq 6,7$ mmol/L ou $> 6,7$ mmol/L à l'état initial, à 2 semaines et à 52 semaines ont été calculées
 - Les patients avec des valeurs manquantes à l'état initial ont été exclus de l'analyse dans son ensemble
 - Les patients avec des valeurs manquantes à la semaine 2 ont été exclus des analyses aux semaines 2 et 52 uniquement
 - Les patients avec des valeurs manquantes à la semaine 52, mais pas à la semaine 2, ont été inclus dans l'analyse de la semaine 52 mais sont présentés dans une catégorie distincte
 - Dans toutes les études, le rapport des cotes (odds ratio, OR) de l'atteinte d'une GàJ $\leq 6,7$ mmol/L à la semaine 2 avec dulaglutide par rapport au comparateur a été estimé par régression logistique
 - Les patients avec des valeurs manquantes à la semaine 2 ont été exclus de cette analyse
- Les facteurs multiplicatifs de la proportion de patients présentant une GàJ $\leq 6,7$ mmol/L entre l'état initial et la semaine 2 ont été calculés

[®]La GàJ a été mesurée sur sérum dans AWARD-1 et -3 dans et sur plasma dans AWARD-5, nous désignons toutes les mesures de glycémie par le terme GàJ dans cette présentation

Tableau 1. Caractéristiques initiales, population IDT

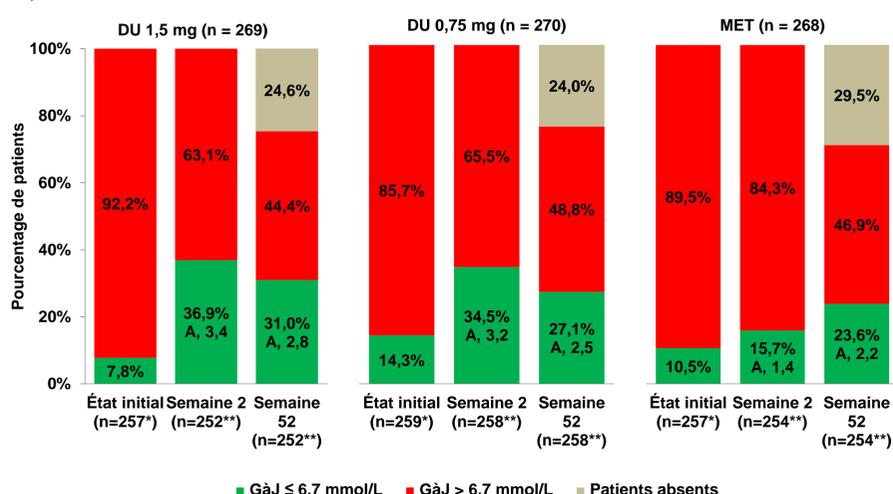
Étude	AWARD-3 ¹			AWARD-5 ²			AWARD-1 ³		
	DU 1,5	DU 0,75	MET	DU 1,5	DU 0,75	SITA	DU 1,5	DU 0,75	EX
	n = 269	n = 270	n = 268	n = 304	n = 302	n = 315	n = 279	n = 280	n = 276
Sexe, F, %	58	56	55	52	56	52	42	40	44
Âge, ans	56 (10)	56 (11)	55 (10)	54 (10)	54 (10)	54 (10)	56 (10)	56 (9)	55 (10)
IMC, kg/m ²	34 (6)	33 (6)	33 (5)	31 (5)	31 (4)	31 (4)	33 (5)	33 (6)	34 (5)
HbA1c, %	7,6 (0,9)	7,6 (0,9)	7,6 (0,8)	8,1 (1,1)	8,2 (1,1)	8,1 (1,1)	8,1 (1,3)	8,1 (1,2)	8,1 (1,3)
GàJ, mmol/L	9,1 (2,8)	8,9 (2,6)	9,0 (2,4)	9,8 (3,3)	9,7 (2,9)	9,6 (2,8)	9,0 (3,1)	8,8 (2,8)	9,1 (3,0)

Les valeurs présentées correspondent à la moyenne (ET) sauf indication contraire
 IMC : indice de masse corporelle ; DU : dulaglutide (dose en mg) ; EX : exénatide deux fois par jour ; F : femme ; GàJ : glycémie à jeun ; MET : metformine ; SITA : sitagliptine

RÉSULTATS

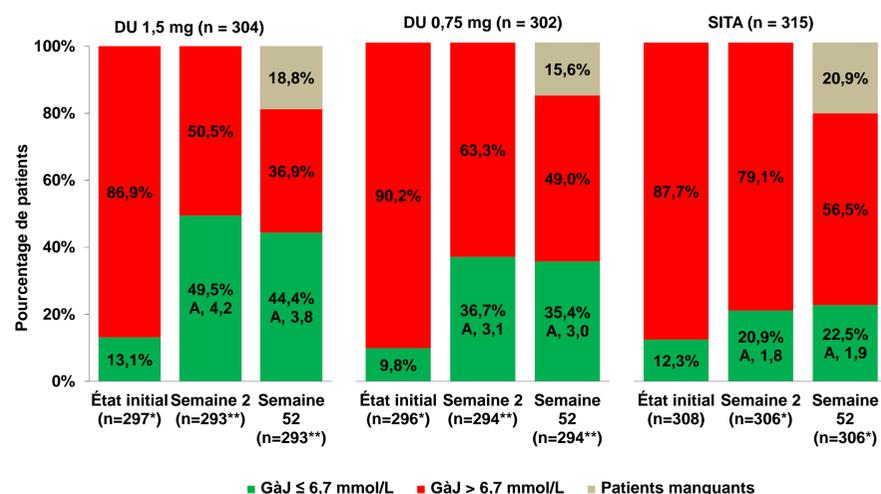
- La proportion totale de patients avec une GàJ initiale $\leq 6,7$ mmol/L était faible dans toutes les études :
 - AWARD-3 : 10,9 %
 - AWARD-5 : 11,8 %
 - AWARD-1 : 22,9 %
- Dans toutes les études, la proportion de patients avec une GàJ $\leq 6,7$ mmol/L à la semaine 2 était la plus importante pour le groupe de traitement dulaglutide 1,5 mg, intermédiaire pour le groupe de traitement dulaglutide 0,75 mg et la plus faible pour le groupe de traitement comparateur (Figures 1, 2 et 3)
- Dans toutes les études, le OR de l'atteinte d'une GàJ $\leq 6,7$ mmol/L à 2 semaines était significativement plus important pour les groupes de traitement dulaglutide 1,5 mg et 0,75 mg par rapport aux groupes comparateurs (Tableau 2)
- Pour les patients avec une GàJ $\leq 6,7$ mmol/L à 2 semaines, la probabilité de rester dans cette catégorie était de 46 à 52 % dans AWARD-3, de 59 à 63 % dans AWARD-5 et de 60 à 69 % dans AWARD-1, pour tous les groupes de traitement
- La proportion de patients avec une GàJ $\leq 6,7$ à 2 semaines était globalement maintenue à 52 sem, pour tous les traitements dans toutes les études (Figures 1, 2 et 3)

Figure 1. AWARD-3 : Pourcentage de patients avec une GàJ \leq ou $> 6,7$ mmol/L à l'état initial, à 2 semaines et à 52 semaines



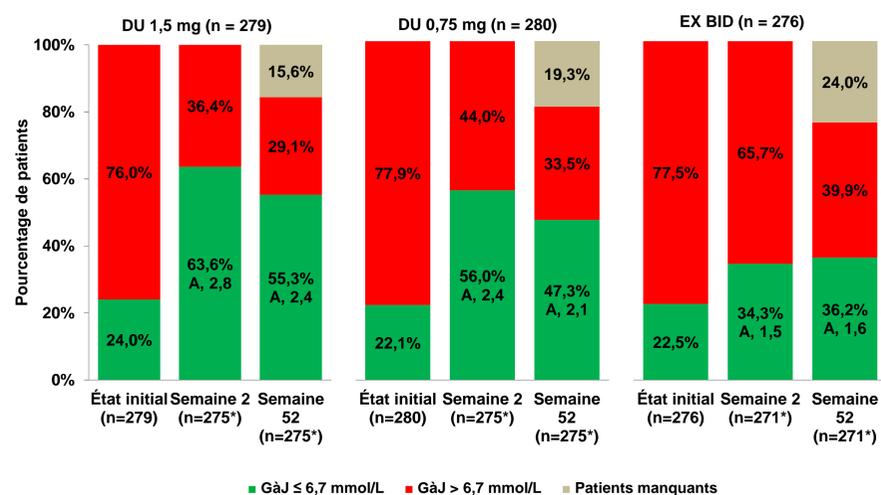
Les facteurs multiplicatifs ont été calculés par rapport aux pourcentages totaux à l'état initial (10,9%)
 *12, 11 et 11 patients avec des données manquantes à l'état initial (DU 1, 5 mg, DU 0,75 mg et MET, respectivement) ont été exclus
 **17, 12, et 14 patients avec des données manquantes à l'état initial ou à la semaine 2 (DU 1, 5 mg, DU 0,75 mg et MET, respectivement) ont été exclus
 DU : dulaglutide ; GàJ : glycémie à jeun ; A : augmentation ; MET : metformine

Figure 2. AWARD-5 : Pourcentage de patients avec une GàJ \leq ou $> 6,7$ mmol/L à l'état initial, à 2 semaines et à 52 semaines



Les facteurs multiplicatifs ont été calculés par rapport aux pourcentages totaux à l'état initial (11,8%)
 *7, 6 et 7 patients avec des données manquantes à l'état initial (DU 1, 5 mg, DU 0,75 mg et MET, respectivement) ont été exclus
 **11, 8, et 9 patients avec des données manquantes à l'état initial ou à la semaine 2 (DU 1, 5 mg, DU 0,75 mg et SITA, respectivement) ont été exclus
 DU : dulaglutide ; GàJ : glycémie à jeun ; A : augmentation ; SITA : sitagliptine

Figure 3. AWARD-1 : Pourcentage de patients avec une GàJ \leq ou $> 6,7$ mmol/L à l'état initial, à 2 semaines et à 52 semaines



Les facteurs multiplicatifs ont été calculés par rapport aux pourcentages totaux à l'état initial (22,9%)
 *4, 5 et 5 patients avec des données manquantes à l'état initial (DU 1, 5 mg, DU 0,75 mg et EXE BID, respectivement) ont été exclus
 DU : dulaglutide ; EX BID : exénatide deux fois par jour ; GàJ : glycémie à jeun ; A : augmentation

Tableau 2. Odds ratio de l'atteinte d'une GàJ $\leq 6,7$ mmol/L à la semaine 2 par régression logistique

Étude	Groupe de traitement	OR par rapport au comparateur (IC de 95 %)
AWARD-3	DU 1,5 mg	5,8 (3,44 ; 9,93) p < 0,0001
	DU 0,75 mg	3,7 (2,23 ; 6,29) p < 0,0001
	MET	
AWARD-5	DU 1,5 mg	6,9 (4,32 ; 10,96) p < 0,0001
	DU 0,75 mg	3,0 (1,91 ; 4,63) p < 0,0001
	SITA	
AWARD-1	DU 1,5 mg	6,1 (3,84 ; 9,77) p < 0,0001
	DU 0,75 mg	3,4 (2,23 ; 5,34) p < 0,0001
	EX	

IC : intervalle de confiance ; DU : dulaglutide (dose en mg) ; EX BID : exénatide deux fois par jour ; MET : metformine ; SITA : sitagliptine
 Modèle de régression logistique : GàJ $\leq 6,7$ mmol/L obtenue = traitement + pays + GàJ initiale (continue)

RÉSUMÉ

- En général, la proportion de patients avec une GàJ $\leq 6,7$ mmol/L à l'état initial a été faible
- À 2 semaines, la proportion de patients avec une GàJ $\leq 6,7$ mmol/L a été la plus forte pour les groupes de traitement dulaglutide 1,5 mg et la plus faible pour les groupes de traitement comparateur, dans les 3 études
- Sur l'ensemble des études, les OR de l'atteinte d'une GàJ $\leq 6,7$ mmol/L à 2 semaines ont été significativement plus importants pour les groupes de traitement dulaglutide 1,5 mg et 0,75 mg par rapport aux groupes comparateur actif (metformine, sitagliptine et exénatide ; p < 0,0001 pour tous)
- À 52 semaines, la proportion de patients avec une GàJ $\leq 6,7$ mmol/L déjà présente en semaine 2 a été maintenue dans une large mesure dans tous les groupes de traitement dans tous les essais (Figures 1, 2, 3)

CONCLUSIONS

- La proportion de patients ayant montré une efficacité précoce (OR de l'atteinte d'une GàJ $\leq 6,7$ mmol/L à 2 semaines) a été significativement plus forte pour les groupes de traitement dulaglutide 1,5 mg et 0,75 mg par rapport aux groupes de traitement sitagliptine, metformine et exénatide BID
- La proportion de patients avec une GàJ $\leq 6,7$ mmol/L a également été plus importante à long terme (52 semaines) chez ceux traités par dulaglutide par rapport à ceux traités par comparateur actif
- Ces données confirment l'efficacité anti hyperglycémique précoce et à long terme du dulaglutide 1,5 mg et 0,75 mg par rapport à la metformine, à la sitagliptine et à l'exénatide BID¹⁻³

Références :

- Umpierrez et al. Diabetes Care 2014;37(8):2168-76
- Naucek et al. Diabetes Care 2014;37(8):2149-58
- Wysham et al. Diabetes Care 2014;37(8):2159-67
- Forst et al. Diabetologia 2014;57(Suppl):S1-S564

Remerciements :

Les auteurs souhaiteraient remercier Duncan Marriott et Janet Douglas (Rx Communications, Mold, Royaume-Uni) pour leur aide à la rédaction médicale lors de l'élaboration de cette présentation, financée par Eli Lilly