

# SUSTAIN 6 : une analyse post-hoc sur la dynamique de survenue d'événements cardio-vasculaires majeurs au cours des 2 ans de la période d'étude

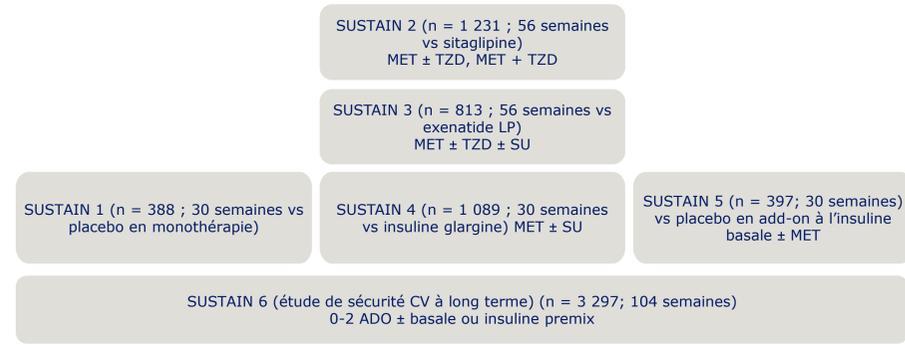
Auteurs : **Bruno Vergès<sup>1</sup>**, Esteban Jódar<sup>2</sup>, Jochen Seufert<sup>3</sup>, Lars Holm Damgaard<sup>4</sup>, Anders Gaarsdal Holst<sup>4</sup>, Lawrence A. Leiter<sup>5</sup> - Poster N° P317

<sup>1</sup>CHU Dijon, France; <sup>2</sup>Hospital Universitario Quirón Salud Madrid, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Europea de Madrid, Madrid, Espagne; <sup>3</sup>University of Freiburg Medical Center, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Allemagne; <sup>4</sup>Novo Nordisk, Søborg, Danemark; <sup>5</sup>Li Ka Shing Knowledge Institute and Keenan Research Centre for Biomedical Science, St. Michael's Hospital, University of Toronto, Ontario, Canada.

## Contexte

- 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).
- Une demi-vie d'environ une semaine lui permet une administration hebdomadaire<sup>1,2</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>1</sup>.
- Le programme d'étude clinique SUSTAIN (*Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes*) (figure 1) 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.

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



Traitements associés

MET, metformine; ADO, antidiabétiques oraux; SU, sulfamides TZD, thiazolidinediones

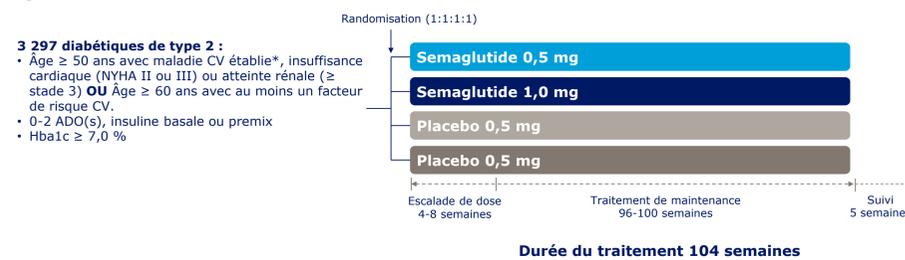
- Dans SUSTAIN 1-5, l'efficacité et la tolérance du semaglutide en administration s.c. hebdomadaire (0,5 mg et 1,0 mg) ont été évalués vs placebo pendant 30 semaines (SUSTAIN 1); vs sitagliptine 100 mg une fois/jour pendant 56 semaines (SUSTAIN 2); vs exenatide à libération prolongée (LP) 2,0 mg une fois/semaine pendant 56 semaines (SUSTAIN 3; semaglutide 1,0 mg seul); vs insuline glargine une fois/jour (treat-to-target) pendant 30 semaines (SUSTAIN 4); ou vs placebo en add-on à l'insuline basale pendant 30 semaines (SUSTAIN 5)<sup>3-7</sup>.
- L'étude SUSTAIN 6 est une étude de sécurité cardio-vasculaire (CV) randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo ayant évalué des critères CV et d'autres critères à long terme chez des patients DT2 à haut risque CV traités par semaglutide<sup>8</sup>. L'administration de semaglutide (0,5 ou 1,0 mg en s.c. une fois par semaine) en association avec un traitement médical optimal a permis à 2 ans une réduction significative de 26 % du risque de survenue du critère principal (décès cardio-vasculaire, IDM ou AVC non fatals), principalement liée à la réduction du risque d'AVC de 39 %<sup>8</sup>.
- L'objectif de cette analyse *post hoc* de l'étude SUSTAIN 6 était d'évaluer la dynamique de cette réduction du risque de survenue d'événements cardio-vasculaires majeurs au cours des 2 ans de la période d'étude.

## Méthodes

### Schéma de l'étude SUSTAIN 6

- Dans l'étude SUSTAIN 6, 3 297 patients ont été randomisés selon un schéma 1:1:1:1 pour recevoir du semaglutide 0,5 ou 1,0 mg ou un placebo s.c. une fois par semaine, ce qui permettait le maintien de l'aveugle, en ajout au traitement standard (figure 2).
- Les patients étaient traités pendant 104 semaines avec une période de suivi de 5 semaines supplémentaires.
- Les principaux critères d'inclusion étaient un DT2 avec un taux initial d'HbA<sub>1c</sub> ≥ 7% et soit :
  - Âge ≥ 50 ans avec maladie CV établie (antécédents cardiaques, cérébro-vasculaires, ou atteinte vasculaire périphérique ou hypertension artérielle) ou insuffisance cardiaque (NYHA II ou III) ou atteinte rénale (≥ stade 3)
  - Âge ≥ 60 ans avec au moins un facteur de risque CV.
- Les principaux critères d'exclusion étaient un traitement par inhibiteur de DPP-4 dans les 30 jours précédant la sélection, ou un AR-GLP-1 ou une insuline autre qu'une insuline basale ou une premix dans les 90 jours précédant la sélection.

Figure 2 : schéma de l'étude SUSTAIN 6



**Critère principal :**  
 • délai jusqu'à 1ère occurrence : IDM non fatal, AVC non fatal ou décès CV  
**Analyse du critère principal :**  
 • modèle proportionnel de Cox : données poolées semaglutide vs données poolées placebo

\*antécédents cardiaques, cérébro-vasculaires, ou atteinte vasculaire périphérique ou hypertension artérielle  
 NYHA, New York Heart Association; ADO, antidiabétiques oraux

## Analyses statistiques

- L'ensemble des données sont issues de l'étude, y compris les évaluations planifiées depuis la randomisation jusqu'au dernier contact du patient ou le décès. Les variations moyennes depuis la randomisation jusqu'à S104 et les différences entre les traitements et les intervalles de confiance correspondants ont été estimés à partir d'un modèle mixte de mesures répétées (MRRM).
- Le critère principal d'évaluation était un critère composite de la 1ère survenue d'un décès CV, d'un IDM non fatal ou d'un AVC non fatal.

## Analyse post-hoc

### Modèle de Cox étendu avec effet du traitement en fonction du temps

- L'objectif était d'évaluer la dynamique de survenue d'événements cardio-vasculaires sous semaglutide au cours des 2 ans de la période d'étude afin de :
  - Disposer d'éléments mécanistiques complémentaires,
  - Évaluer la durabilité de l'effet au cours du temps.
- Le coefficient cumulé du traitement a été obtenu à partir d'un modèle de Cox étendu avec effet du traitement en fonction du temps (Martinussen & Scheike, 2006, Dynamic regression models for survival data, Springer).
- Ces résultats ont été comparés à l'incidence cumulée de survenue en fonction du temps (Kaplan Meier) chez les patients présentant un événement cardio-vasculaire dans chaque bras de traitement.

## Résultats

- Les principales caractéristiques démographiques et cliniques ainsi que les traitements à visée cardio-vasculaire reçus à l'inclusion sont détaillées dans les tableaux 1 a-d.
- Le poids moyen à l'inclusion était de 92,1 kg; le poids, l'IMC et le tour de taille à l'inclusion étaient comparables entre les bras de traitement. Les pourcentages de patients recevant de l'insuline ou un hypoglycémiant autre que de l'insuline étaient également comparables entre les bras de traitement.
- L'administration de semaglutide (0,5 ou 1,0 mg en s.c. une fois par semaine) en association avec un traitement médical optimal a permis à 2 ans une réduction significative de 26 % du risque de survenue du critère principal (décès cardio-vasculaire, IDM ou AVC non fatals) (figure 3).
- L'analyse *post-hoc* (figures 4-7) montre que le bénéfice du semaglutide versus placebo sur le critère principal apparaît constant sur la période d'étude, avec une courbe négative et uniforme. L'effet du traitement est obtenu dès le début de l'administration et persiste tout au long de l'étude. Il est également observé sur la courbe de Kaplan-Meier avec des courbes d'incidence qui divergent de façon constante. Des résultats comparables ont été observés pour la survenue d'IDM et d'AVC non fatals.

Tableau 1 a : caractéristiques à l'inclusion

	Semaglutide 0,5 mg (n = 826)	Semaglutide 1,0 mg (n = 822)	Placebo 0,5 mg (n = 824)	Placebo 1,0 mg (n = 825)	Total (n = 3 297)
Âge (années, DS)	64,6 (7,3)	64,7 (7,1)	64,8 (7,6)	64,4 (7,5)	64,6 (7,4)
Poids (kg, DS)	91,8 (20,3)	92,9 (21,1)	91,8 (20,3)	91,9 (20,8)	92,1 (20,6)
IMC (kg/m <sup>2</sup> , DS)	32,7 (6,29)	32,9 (6,18)	32,9 (6,35)	32,7 (5,97)	32,8 (6,20)
Durée du diabète (années) (moyenne, DS)	14,3 (8,2)	14,1 (8,2)	14,0 (8,5)	13,2 (7,4)	13,9 (8,1)
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,7 (1,4)	8,7 (1,5)	8,7 (1,5)	8,7 (1,5)	8,7 (1,5)
Sexe (n, %)					
Homme	495 (59,9)	518 (63,0)	482 (58,5)	507 (61,5)	2 002 (60,7)
Origine ethnique (caucasiens)	693 (83,9)	691 (84,1)	679 (82,0)	676 (81,9)	2 736 (83,0)

DS = déviation standard

- Références bibliographiques :
- Lau J et al. *J Med Chem* 2015; 58(18): 7370-80
  - Kapitza C et al. *J Clin Pharmacol* 2015; 55(5): 497-504
  - Sorli C et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(4): 251-60
  - Ahrén B et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(5):341-54
  - Ahmam A 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
  - Manso SP et al. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834-44

Société Française d'Endocrinologie, 11-14 Octobre 2017, Poitiers, France - Poster N°P317

Tableau 1 b : caractéristiques à l'inclusion  
 Hypertension artérielle et maladies cardiovasculaires

	Semaglutide		Placebo		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Hypertension	1 543	(93,6)	1 516	(91,9)	3 059	(92,8)
HTA	988	(60,0)	1 006	(61,0)	1 994	(60,5)
Insuffisance coronaire	530	(32,2)	542	(32,9)	1 072	(32,5)
IDM	381	(23,1)	396	(24,0)	777	(23,6)
AVC ischémique	178	(10,8)	205	(12,4)	383	(11,6)
AVC hémorragique	52	(3,2)	56	(3,4)	108	(3,3)

Tableau 1 c : caractéristiques à l'inclusion  
 Facteurs de risque cardio-vasculaires

	Semaglutide		Placebo		Total	
	Moyenne	[SD]	Moyenne	[SD]	Moyenne	[SD]
PAS (mmHg)	136,0	[17,5]	135,3	[16,8]	135,6	[17,2]
PAD (mmHg)	77,0	[10,0]	77,1	[10,0]	77,1	[10,0]
LDL-c (mg/dL)	82,4	[44,2]	82,2	[47,0]	82,3	[45,6]
(mmol/L)	2,1	[44,2]	2,1	[47,0]	2,1	[45,6]
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Non fumeurs (jamais)	754	45,8	739	44,8	1 493	45,3

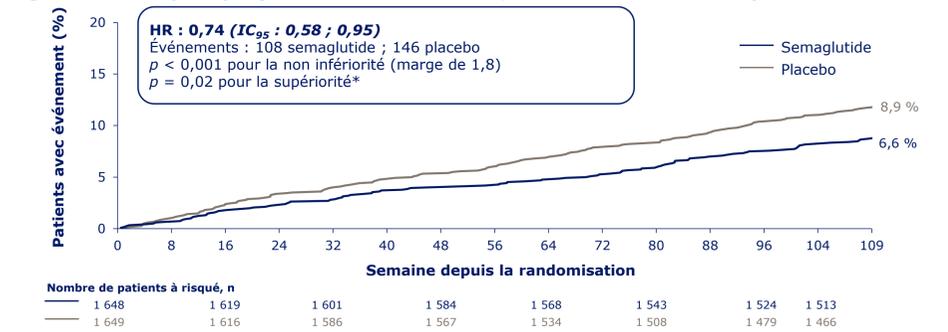
\* Pour le LDL-c, sont présentées les moyennes géométriques et le coefficient de variation  
 DS = déviation standard

Tableau 1 d : caractéristiques à l'inclusion  
 Traitements à visée cardio-vasculaire à l'inclusion

	Semaglutide		Placebo		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Antihypertenseurs	1 553	(94,2)	1 529	(92,7)	3 082	(93,5)
Diurétiques <sup>a</sup>	624	(37,9)	636	(38,6)	1 260	(38,2)
Hypolipémiants <sup>a</sup>	1 263	(76,6)	1 258	(76,3)	2 521	(76,5)
Anti-thrombotiques <sup>a</sup>	1 252	(76,0)	1 262	(76,5)	2 514	(76,3)

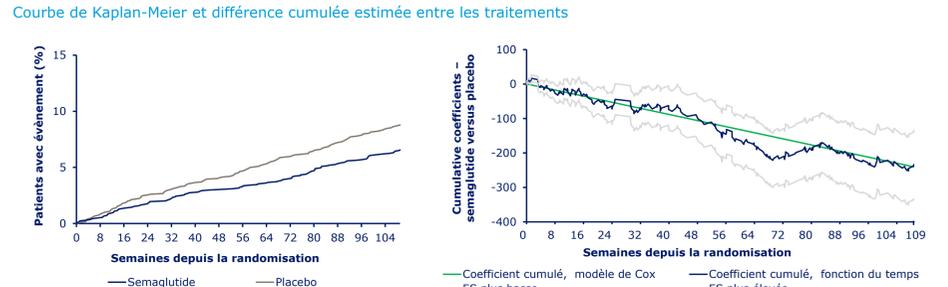
<sup>a</sup>Toutes les sous-catégories ne sont pas détaillées  
<sup>a</sup> Antithrombotiques : anti-vitamines K : 164 (5 %); inhibiteurs directs de la thrombine : 18 (0,5 %); inhibiteurs directs du facteur Xa : 13 (0,4 %); inhibiteurs du récepteur de l'ADP - adenosine diphosphate(AAS oxela) : 696 (21,1 %); acide acétyl salicylique (AAS) : 2108 (63,9 %)

Figure 3 : critère principal (1ère survenue de décès CV, d'IDM ou d'AVC non fatals)



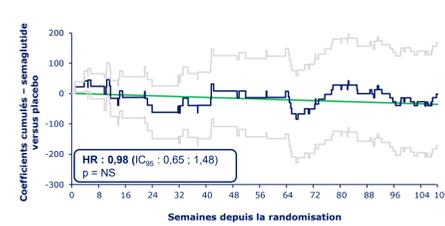
Courbe de Kaplan-Meier pour le 1er événement confirmé par le comité d'adjudication : décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal utilisant les données "dans l'étude" des patients de la totalité de l'échantillon  
 \* Non pré-spécifié

Figure 4 : critère principal (1ère survenue de décès CV, d'IDM ou d'AVC non fatals)  
 Courbe de Kaplan-Meier et différence cumulée estimée entre les traitements



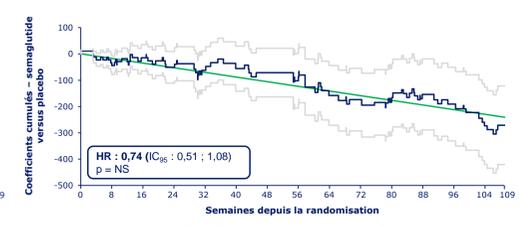
Courbe de Kaplan-Meier pour le 1er événement confirmé par le comité d'adjudication : décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal utilisant les données "dans l'étude" des patients de la totalité de l'échantillon  
 Coefficient cumulé du traitement obtenu à partir d'un modèle de Cox étendu avec effet du traitement en fonction du temps (courbe bleue) +/- SE (courbes grises)  
 A titre de comparaison, le coefficient cumulé du traitement (ligne droite) issu du modèle proportionnel de Cox est indiqué par la ligne verte  
 ES, Erreur Standard  
 \* Non pré-spécifié

Figure 5 : effet du semaglutide au cours du temps  
 Mortalité CV



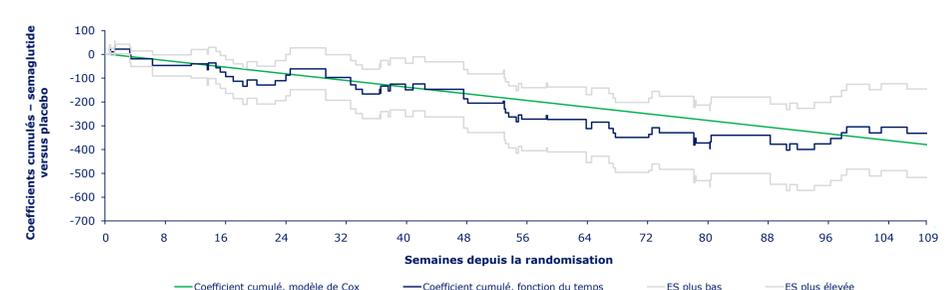
Coefficient cumulé du traitement obtenu à partir d'un modèle de Cox étendu avec effet du traitement en fonction du temps (courbe bleue) +/- SE (courbes grises)  
 A titre de comparaison, le coefficient cumulé du traitement (ligne droite) issu du modèle proportionnel de Cox est indiqué par la ligne verte

Figure 6 : effet du semaglutide au cours du temps  
 IDM non fatal



Coefficient cumulé du traitement obtenu à partir d'un modèle de Cox étendu avec effet du traitement en fonction du temps (courbe bleue) +/- SE (courbes grises)  
 A titre de comparaison, le coefficient cumulé du traitement (ligne droite) issu du modèle proportionnel de Cox est indiqué par la ligne verte

Figure 7 : effet du semaglutide au cours du temps  
 AVC non fatal



Coefficient cumulé du traitement obtenu à partir d'un modèle de Cox étendu avec effet du traitement en fonction du temps (courbe bleue) +/- SE (courbes grises)  
 A titre de comparaison, le coefficient cumulé du traitement (ligne droite) issu du modèle proportionnel de Cox est indiqué par la ligne verte

## Conclusions :

- L'administration de semaglutide, un analogue du GLP-1 en une administration par semaine; a permis à 2 ans une réduction significative de 26 % du risque de survenue du critère principal chez des diabétiques de type 2 à haut risque cardio-vasculaire.
- Le bénéfice du semaglutide est constant et persiste sur la totalité de la période d'étude de 2 ans :
  - Sur le critère principal (décès CV, IDM et AVC non fatals),
  - Sur les composants de ce même critère - IDM et AVC non fatals.
- Cet effet bénéfique au cours du temps, objective par la divergence des courbes, est en faveur d'un impact favorable du semaglutide en termes de progression de l'athérosclérose.

Cette étude était sponsorisée par Novo Nordisk et est enregistrée dans ClinicalTrials.gov : NCT01720446.