

Durabilité de l'efficacité du contrôle glycémique sous liraglutide dans l'étude LEADER – N°P085

Auteurs : Michel Marre¹, Michael A. Nauck ², John B. Buse³, Heidrun Bosch-Traberg⁴, Helle Frimer-Larsen⁴, David D. Ørsted⁴, Bernard Zinman⁵ ; on behalf of the LEADER Trial Steering Committee and Investigators

¹CHU Bichat, Paris, France; ²Division of Diabetology, St. Josef-Hospital (Ruhr University), Bochum, Allemagne; ³University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC, Etats-Unis; ⁴Novo Nordisk A/S, Søborg, Danemark; ⁵Lunenfeld–Tanenbaum Research Institute, Mt. Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, Canada.

Introduction – objectifs de l’étude

- L’étude LEADER (NCT01179048) est une étude de sécurité cardiovasculaire (CV) qui a comparé un traitement par liraglutide au placebo, tous deux en association à un traitement standard chez des patients diabétiques de type 2 (DT2) à haut risque CV¹.
- Les études de sécurité CV, comme l’étude LEADER, sont conçues pour permettre aux patients d’obtenir des taux comparables d’HbA_{1c} au cours de la période d’étude et ce, quel que soit le bras de traitement en permettant aux investigateurs d’intensifier le traitement antidiabétique associé.
- Au delà de son critère principal d'évaluation cardio-vasculaire, l’étude LEADER a également permis d'évaluer l'efficacité à long terme du liraglutide sur le contrôle glycémique.
- L’objectif de cette analyse *post-hoc* était d’évaluer la durabilité du contrôle glycémique du liraglutide versus placebo sur une période de traitement allant jusqu’à 5 ans.

Méthodes

- L’étude LEADER est une étude randomisée, contrôlée, multicentrique en double-aveugle où des patients DT2 à haut risque CV ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir liraglutide ou un placebo, tous deux en association à un traitement standard¹.
- En parallèle à la surveillance des critères principaux de sécurité CV, les taux d’HbA_{1c} ont été mesurés régulièrement. Les événements hypoglycémiques ont été également documentés; ceux ayant nécessité l’assistance d’une tierce personne ont été classés comme sévères et ceux dont la glycémie était inférieure à 3,1 mmol/l comme confirmés¹.
- La détérioration du contrôle glycémique était définie par un critère composite comprenant HbA_{1c} ≥ 8,0 % et diminution < 0,5 % depuis le dernier contrôle ou majoration du traitement hypoglycémiant (initiation ou ajout d'un ADO, initiation de l'insuline, augmentation d'insuline ≥ 10 unités, ajout d'une insuline à action rapide à l'insuline basale, ou switch d’une insuline basale vers une premix).
 - Le composant HbA_{1c} de ce critère d’évaluation évaluait :
 - L’absence d’atteinte d’une cible d’HbA_{1c} (≤ 7 % à la discrétion de l’investigateur). Afin de simplifier cette mesure, et en prenant compte la valeur moyenne d’HbA_{1c} à l’inclusion de 8,7 % (tableau), il a été décidé une valeur uniforme de 8 % pour cette analyse.
 - Pour les patients avec une valeur d’HbA_{1c} supérieure à la cible, les événements étaient les traitements ne parvenant pas à diminuer le taux d’HbA_{1c} (< 0,5 %).
 - Une augmentation de 10 unités de la dose d’insuline a été choisie comme le seuil de sensibilité/spécificité pour la détérioration du contrôle glycémique.
- Un modèle de régression de Cox a été utilisé pour analyser le temps jusqu’à détérioration du contrôle glycémique défini par ce critère composite dans les bras liraglutide versus placebo. Les composants individuels de ce critère ont été également analysés. Un modèle de Weibull a permis une estimation séparée pour chaque bras de traitement afin de calculer un HR (hazard ratio) sur la période d’étude et les quartiles du ratio du temps jusqu’à survenue de l’événement.

Résultats

- Les principales caractéristiques à l’inclusion étaient comparables pour les deux bras de traitement (liraglutide n=4668; placebo n=4672), avec un âge moyen de 64 ans, une durée d’évolution du diabète de 12,8 ans et un taux moyen d’HbA_{1c} à 8,7 %¹.L'utilisation d’hypoglycémiants en association (AOD seulement, insuline seule, AOD + insuline) était comparable dans les deux groupes (tableau).
- La diminution moyenne du taux d'HbA_{1c} - par rapport aux valeurs à l’inclusion - est plus importante à M36 sous liraglutide : - 1,16 % versus - 0,77 % dans le bras contrôle (différence estimée entre les traitements - DET : - 0,40 %; IC 95 % = - 0,45; - 0,34) et ce, malgré un recours plus important aux hypoglycémiants dans le bras contrôle¹.
- Les événements hypoglycémiques sévères ou confirmés ont été moins nombreux dans le bras liraglutide en comparaison au placebo¹.
- Le risque de détérioration du contrôle glycémique à 5 ans est moindre avec le liraglutide : 69 % versus 85 % avec le placebo (HR moyen =0,50; IC 95 % = 0,48-0,53; p < 0,001; figure a).
 - Cette réduction du risque liraglutide versus placebo est observée dès M3 (HR = 0,48; IC 95 % : 0,46 – 0,50) et le reste jusqu’à M36 (HR = 0,62; IC 95 % : 0,58 – 0,67).
 - Cinquante pour cent des patients du bras placebo ont présenté une détérioration du contrôle glycémique après seulement 4,8 mois versus 19,5 mois pour le bras liraglutide (figure a).
- Le risque pour les composants individuels du critère composite est également significativement moindre avec le liraglutide versus placebo (figure b, c).

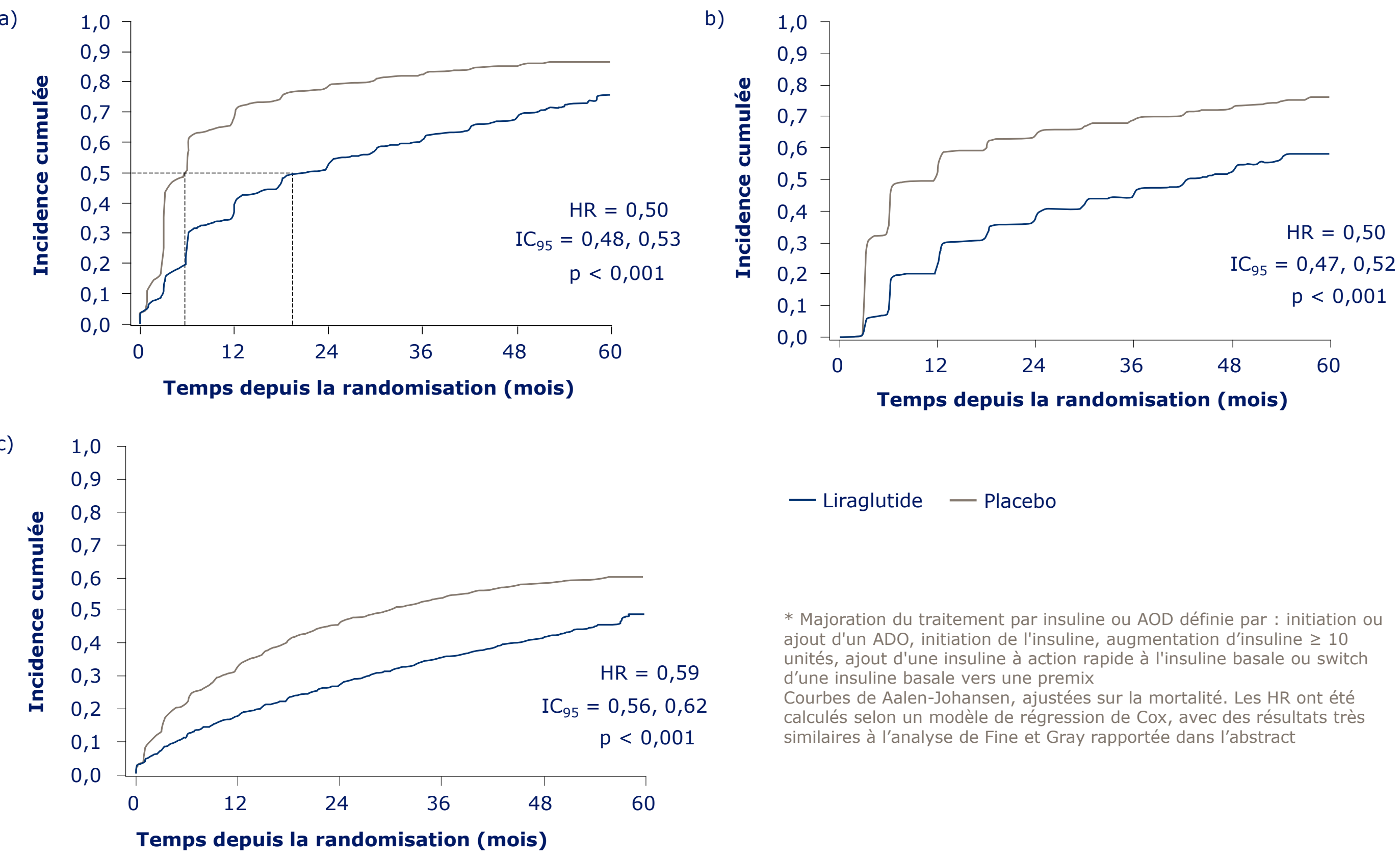
Tableau : caractéristiques à l’inclusion des patients des groupes liraglutide et placebo, incluant les hypoglycémiants associés

	Liraglutide (n = 4 668)	Placebo (n = 4 672)
Hommes, n (%)	3 011 (64,5)	2 992 (64,0)
Âge, années	64,2 ± 7,2	64,4 ± 7,2
Durée du diabète, années	12,8 ± 8,0	12,9 ± 8,1
HbA _{1c} , %	8,7 ± 1,6	8,7 ± 1,5
IMC, kg/m ²	32,5 ± 6,3	62,5 ± 6,3
Poids, kg	91,9 ± 21,2	91,6 ± 20,8
PAS, mmHg	135,9 ± 17,8	135,9 ± 17,7
Maladie CV établie/ insuffisance rénale chronique (âge ≥ 50), n (%)	3 831 (82,1)	3 767 (80,6)
Facteurs de risque CV (âge ≥ 60), n (%)	837 (17,9)	905 (19,4)
Hypoglycémiants à l’inclusion, n (%)		
AOD seuls	2 436 (52,2)	2 375 (50,8)
1 AOD	916 (19,6)	894 (19,1)
2 AODs	1 357 (29,1)	1 321 (28,3)
> 2 AODs	163 (3,5)	160 (3,4)
Insuline seule	361 (7,7)	377 (8,1)
Insuline + AOD	1 677 (35,9)	1 754 (37,5)
Insuline + metformine	1 397 (29,9)	1 500 (32,1)
Aucun	194 (4,2)	166 (3,6)
Dose d’insuline (U)	51,5 ± 43,0	51,9 ± 44,1
Fonction du poids (U/kg)	0,55 ± 0,41	0,55 ± 0,39

Données sur la totalité de l’échantillon analysable pour l’efficacité. Les données sont des moyennes +/- DS excepté indication contraire. Les pourcentages sont des proportions de patients (n/N).
* Une maladie cardiovasculaire établie était définie par des antécédents d’IDM, d’AVC ou d’AIT, de revascularisation ou de sténose coronarienne et/ou carotidienne > 50 %, d’AOMI, de maladie coronaire documentée, d’ischémie coronaire asymptomatique, d’insuffisance cardiaque ou d’insuffisance rénale chronique documentées.
† facteurs de risque CV : microalbuminurie ou protéinurie, hypertension artérielle, hypertrophie du ventricule gauche, dysfonction systolique ou diastolique du ventricule gauche ou index de pression systolique (IPS) < 0,9.

Figure : courbes d’incidence cumulée du temps jusqu’à survenue

a) du critère composite d’évaluation de la détérioration du contrôle glycémique (HbA_{1c} ≥ 8,0 % et diminution < 0,5 % depuis le dernier contrôle ou majoration du traitement hypoglycémiant* par insuline ou AOD)
b) de la composante HbA_{1c} du critère composite
c) de la majoration du traitement hypoglycémiant*



* Majoration du traitement par insuline ou AOD définie par : initiation ou ajout d'un ADO, initiation de l'insuline, augmentation d'insuline ≥ 10 unités, ajout d'une insuline à action rapide à l'insuline basale ou switch d'une insuline basale vers une premix
Courbes de Aalen-Johansen, ajustées sur la mortalité. Les HR ont été calculés selon un modèle de régression de Cox, avec des résultats très similaires à l'analyse de Fine et Gray rapportée dans l'abstract

Conclusions :

- Le DT2 est une maladie progressive et la détérioration du contrôle glycémique apparaît inéluctable au fil du temps². Malgré le respect des Recommandations de standard de traitement dans les groupes liraglutide et placebo, une détérioration de ce contrôle a été observée dans les deux bras ?
- La diminution de l’HbA_{1c} a été légèrement moins importante dans le bras placebo, en comparaison au bras liraglutide et ce malgré une intensification du traitement plus importante.
- Limites de l’étude : il s’agit d’une analyse *post-hoc* et ces résultats ne sont pas généralisables en dehors de la population étudiée (diabétiques de type 2 à haut risque CV).
- Cependant, avec un critère composite, il a été démontré une durabilité plus importante de l’efficacité du contrôle glycémique sous liraglutide en comparaison au placebo.

Références bibliographiques

1. Marso et al. *N Engl J Med* 2016;375:311–22
2. NICE, Internal CLINICAL Guidelines Team, 2015. www.nice.org.uk/guidance/ng28. Accessed Sept 2017