

Traitement par semaglutide et fonction rénale dans l'étude SUSTAIN 6 – Poster N°P069

Auteurs : Ronan Roussel¹; Tina Vilbøll²; Janusz Gumprecht³; Robert Silver⁴; Thomas Hansen⁵; Jonas Pettersson⁵; John Wilding⁶

¹CHU Bichat, Paris, France ; ²Steno Diabetes Center Copenhagen, Gentofte, University of Copenhagen, Hellerup, Danemark; ³Medical University of Silesia, Katowice, Pologne; ⁴Southern New Hampshire Diabetes and Endocrinology, Nashua, NH, Etats-Unis; ⁵Novo Nordisk A/S, Søborg, Danemark; ⁶University of Liverpool, Liverpool, Royaume-Uni.

Objectifs

- Le semaglutide (Novo Nordisk, Danemark) est un analogue du récepteur au GLP-1 (AR-GLP-1) indiqué dans le traitement hebdomadaire du diabète de type 2 (DT2)¹.
- Le programme SUSTAIN (*Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes*) est un programme d'études cliniques de phase III destiné à évaluer l'efficacité et la sécurité d'une injection hebdomadaire de semaglutide par voie s.c. versus poursuite du traitement habituel chez des diabétiques de type 2, dont des patients naïfs de traitement et des patients déjà traités par antidiabétiques oraux (AOD) et/ou insuline²⁻⁷.
- L'étude SUSTAIN 6 est une étude pré-approbation de sécurité cardiovasculaire, randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo d'une durée de 2 ans évaluant la survenue d'événements cardiovasculaires et d'autres critères chez des patients DT2 à haut risque cardio-vasculaire⁸.
 - SUSTAIN 6 a également évalué, en critère secondaire préséparé, l'apparition ou l'aggravation d'une néphropathie.
- Cette analyse *post-hoc* de SUSTAIN 6 avait pour objectif d'évaluer l'effet du semaglutide sur la fonction rénale en fonction du DFGe initial.

Méthodes

Schémas de l'étude SUSTAIN 6

- Dans SUSTAIN 6, 3 297 patients ont été randomisés selon un schéma 1:1:1:1 pour recevoir du semaglutide 0,5 mg ou 1,0 mg ou un même volume de placebo, ce qui permettait de maintenir l'aveugle, en association à un traitement standard.
 - Les patients ont été traités pendant 104 semaines avec une période de suivi de 5 semaines.
- Les principaux critères d'inclusion étaient l'existence d'un DT2 avec un taux d'HbA_{1c} ≥7% et :
 - soit un âge ≥50 ans avec une maladie cardio-vasculaire établie (antécédents cardiaques, cérébro-vasculaires ou AOMI, insuffisance cardiaque de stade NYHA II ou III) ou insuffisance rénale (≥ stade 3).
 - soit un âge ≥60 ans avec au moins un facteur de risque CV.
- Les principaux critères d'exclusion étaient :
 - Un traitement par un inhibiteur de DPP-4 dans les 30 jours précédant la sélection, une hémodialyse ou une dialyse péritonéale, ou un traitement par un AR-GLP-1 ou une insuline autre qu'une insuline basale ou une prémix dans les 90 jours précédant la sélection.

Analyse post-hoc

- Les critères analysés étaient : évolution du DFGe sur la période d'étude, variation du DFGe depuis l'inclusion, UACR (*urine albumin to creatinine ratio*), qualité de vie en rapport avec l'état de santé mesurées par les scores MCS (*mental component summary*) et PCS (*physical component summary*) du questionnaire SF-36 (*36-Item Short Form Health Survey*)⁹; événements à type d'apparition de néphropathie ou d'aggravation d'une néphropathie préexistante confirmés par le Comité d'adjudication et effets indésirables (EI) en rapport avec une insuffisance rénale aiguë (sur la base d'une recherche du MDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*)).
- Les patients ont été stratifiés en fonction du DFGe initial (critères du MDRD - *Modification of Diet in Renal Disease*) : fonction normale, ≥90 mL/min/1,73 m²; atteinte légère, ≥60 à <90 mL/min/1,73 m²; atteinte modérée, ≥30 à <60 mL/min/1,73 m²; ou sévère, <30 mL/min/1,73 m².
- L'apparition ou l'aggravation d'une néphropathie était définie par la persistance d'une macroalbuminurie, la persistance d'un doublement de la créatinine et une clairance de la créatinine <45 mL/min/1,73 m² (MDRD), la nécessité de mise sous dialyse ou la survenue d'un décès pour cause rénale.
- Tous ces critères ont été mesurés après 104 semaines de traitement.

Résultats

Caractéristiques cliniques et démographiques à l'inclusion

- Les principales caractéristiques cliniques et démographiques à l'inclusion sont détaillées dans le tableau 1.
- Sur les 3 297 patients randomisés, 2 735 (83 %) avaient une maladie cardio-vasculaire établie, dont une insuffisance rénale chronique (≥ stade 3).
 - 1 940 (58,8 %) des patients avaient une maladie cardio-vasculaire établie sans insuffisance rénale, 353 (10,7 %) une insuffisance rénale et 442 (13,4 %) à la fois une maladie cardiovasculaire et une insuffisance rénale.

Tableau 1 : caractéristiques cliniques et démographiques à l'inclusion selon la fonction rénale initiale dans l'étude SUSTAIN 6

| Catégorie de DFGe initial (mL/min/1,73 m ²) | Semaglutide | | | | Placebo | | | |
|---|-----------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------|
| | Fonction normale ≥ 90 | Atteinte légère ≥ 60 à < 90 | Atteinte modérée > 30 à < 60 | Atteinte sévère < 30 | Fonction normale ≥ 90 | Atteinte légère ≥ 60 à < 90 | Atteinte modérée > 30 à < 60 | Atteinte sévère < 30 |
| Disposition des patients | | | | | | | | |
| Randomisés, N | 568 | 664 | 361 | 55 | 566 | 656 | 372 | 55 |
| Avant complété l'étude, n (%) | 546 (96,1) | 625 (94,1) | 341 (94,5) | 49 (89,1) | 543 (95,9) | 617 (94,1) | 341 (91,7) | 48 (87,3) |
| Avant complété le traitement de l'étude, n (%) | 451 (79,4) | 503 (75,8) | 266 (73,7) | 34 (61,8) | 471 (83,2) | 519 (79,1) | 279 (75,0) | 33 (60,0) |
| Décès, n (%) | 9 (1,6) | 30 (4,5) | 18 (5,0) | 5 (9,1) | 12 (2,1) | 26 (4,0) | 17 (4,6) | 5 (9,1) |
| Caractéristiques à l'inclusion | | | | | | | | |
| Âge, années | 60,7 (5,6) | 66,3 (6,7) | 67,4 (7,5) | 66,7 (8,2) | 60,4 (6,0) | 66,0 (6,9) | 68,1 (7,7) | 67,7 (9,0) |
| Poids, kg | 92,0 (20,4) | 91,7 (19,4) | 95,2 (19,4) | 84,1 (16,0) | 91,5 (20,3) | 92,7 (20,7) | 92,2 (21,6) | 83,6 (19,2) |
| IMC, kg/m ² | 32,7 (6,1) | 32,4 (5,9) | 34,0 (6,9) | 31,3 (5,8) | 32,8 (6,2) | 32,7 (6,1) | 33,2 (6,2) | 31,1 (6,2) |
| Durée du diabète, années | 11,9 (6,8) | 14,5 (8,5) | 16,5 (8,5) | 17,8 (9,9) | 11,5 (6,9) | 13,9 (8,2) | 15,6 (8,3) | 18,2 (8,3) |
| HbA _{1c} , % | 8,9 (1,6) | 8,6 (1,4) | 8,6 (1,4) | 8,9 (1,6) | 8,9 (1,5) | 8,6 (1,4) | 8,5 (1,4) | 8,5 (1,5) |
| Maladie CV (infra-clinique/clinique), % | 19,5/80,5 | 24,2/75,8 | 6,1/93,9 | 1,8/98,2 | 20,5/79,5 | 19,4/80,6 | 6,5/93,5 | 0,0/100,0 |
| Tabagisme (jamais/ancien/actif), % | 41,9/40,7/17,4 | 45,9/44,4/9,6 | 50,9/40,2/8,9 | 49,1/34,5/16,4 | 42,9/41,3/15,7 | 43,3/45,4/11,1 | 49,2/40,9/9,9 | 52,7/41,8/5,5 |

* Les données présentées sont des moyennes (DS), excepté indication contraire. Une stratification a été réalisée en fonction du DFGe initial (MDRD) : fonction normale, ≥90 mL/min/1,73 m²; atteinte légère, ≥60 à <90 mL/min/1,73 m²; atteinte modérée, ≥30 à <60 mL/min/1,73 m²; ou sévère, <30 mL/min/1,73 m².

Fonction rénale

- Globalement, le DFGe moyen a diminué régulièrement au cours du temps depuis l'inclusion chez les patients à fonction rénale ou atteinte rénale légère dans les groupes semaglutide et dans tous les sous-groupes chez les patients recevant un placebo (figure 1).
- La majorité des diminutions observées chez les patients traités par semaglutide avec une fonction rénale normale sont survenues dans les 16 premières semaines de traitement.
- Les patients traités par semaglutide avec une atteinte rénale modérée ou sévère ont présenté une diminution initiale du DFGe avant de revenir à des valeurs proches de celles de l'inclusion à S104.
- Tous les patients recevant le placebo avec une atteinte légère, modérée ou sévère ont présenté une diminution initiale du DFGe à environ 8 semaines; tous les sous-groupes avaient des valeurs plus basses du DFGe à S104 en comparaison aux valeurs initiales.
- Les diminutions les plus importantes du DFGe ont été observées chez les patients à fonction rénale normale ou légèrement altérée (figure 2).
 - La diminution du DFGe est significativement plus faible avec le semaglutide 1,0 mg versus placebo chez les patients avec une atteinte rénale modérée (p < 0,05). Il n'a pas été observé de différence significative quelle que soit la dose de semaglutide versus placebo pour les autres sous-groupes.
- Pour le bras semaglutide 1,0 mg, le rapport UACR a diminué avec l'augmentation du degré d'atteinte rénale initiale (avec des réductions comparables pour les sous-groupes atteinte légère et modérée) mais ceci n'a pas été observé dans les autres sous-groupes (tableau 2).
- Il a généralement été observé des diminutions plus importantes du rapport UACR versus des diminutions moins importantes ou des augmentations avec le placebo, à l'exception des patients avec atteinte rénale sévère recevant le semaglutide 0,5 mg (tableau 2).

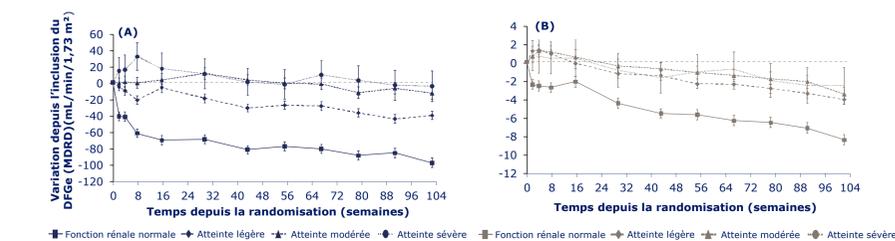
Fonction rénale et qualité de vie liée à l'état de santé

- Il n'a pas été établi de relation évidente entre la variation du DFGe depuis l'inclusion et la qualité de vie liée à l'état de santé (figure 3).

Profil de tolérance

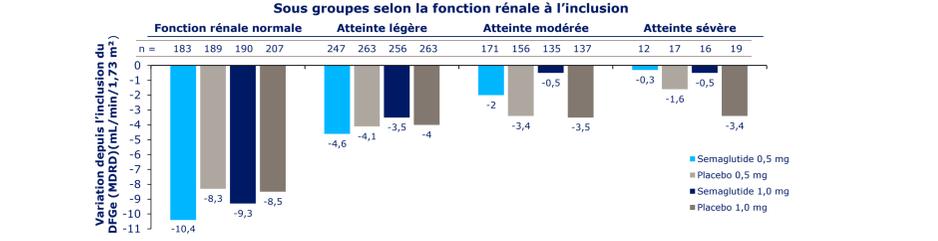
- Le pourcentage d'EI en rapport avec la survenue d'une insuffisance rénale aiguë était généralement plus élevé au fur et à mesure de la progression de l'insuffisance rénale dans tous les sous-groupes, excepté dans le bras semaglutide 0,5 mg (tableau 2).
- Les pourcentages de patients présentant une apparition ou l'aggravation d'une néphropathie sont plus faibles dans les bras semaglutide (2 doses) en comparaison au placebo.
 - La plupart de ces cas d'apparition ou d'aggravation d'une néphropathie étaient en rapport avec une macroalbuminurie persistante; moins de cas ont été rapportés dans les bras semaglutide (2 doses) en comparaison au placebo.
- Chez les patients avec une atteinte sévère initiale, le pourcentage d'EI en rapport avec la survenue d'une insuffisance rénale aiguë est plus faible dans les bras semaglutide en comparaison au placebo (figure 4).

Figure 1 : variation depuis l'inclusion du DFGe chez les patients traités par semaglutide (A) et ceux recevant un placebo (B) dans l'étude SUSTAIN 6



Données sous traitement. La ligne horizontale en pointillés indique une absence de variation depuis l'inclusion. Les barres verticales indiquent l'erreur standard de la moyenne. Les différentes catégories de fonction rénale étaient déterminées d'après le DFGe initial (MDRD) : fonction normale (≥90 mL/min/1,73 m²); atteinte légère (≥60 à <90 mL/min/1,73 m²); atteinte modérée (≥30 à <60 mL/min/1,73 m²) ou sévère (<30 mL/min/1,73 m²).

Figure 2 : variation du DFGe entre l'inclusion et la fin de la période de traitement, stratifiée en fonction du degré d'atteinte rénale initiale dans l'étude SUSTAIN 6 – RESULTAT PRINCIPAL



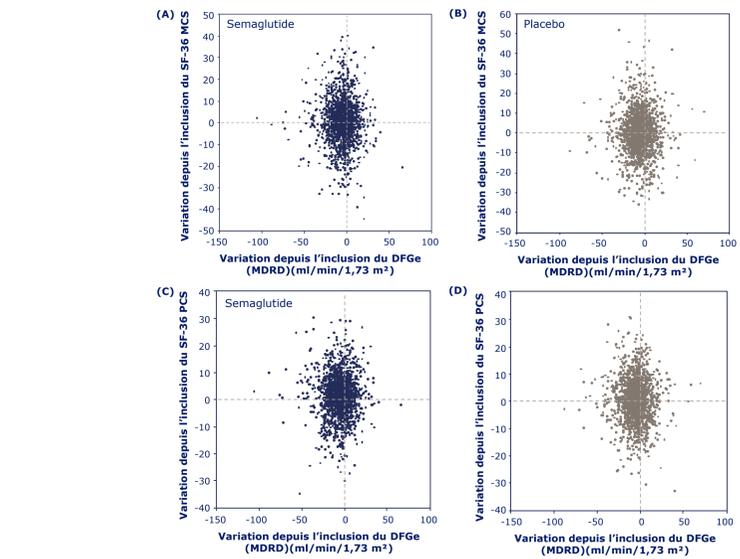
* p < 0,05 versus placebo. Les différentes catégories de fonction rénale étaient déterminées d'après le DFGe initial (MDRD) : fonction normale (≥90 mL/min/1,73 m²); atteinte légère (≥60 à <90 mL/min/1,73 m²); atteinte modérée (≥30 à <60 mL/min/1,73 m²) ou sévère (<30 mL/min/1,73 m²). Les données présentées sont des moyennes géométriques à partir des données observées dans l'étude analysées selon un modèle MMRM prenant en compte l'interaction entre le traitement randomisé et le sous-groupe comme facteurs fixes et les valeurs initiales comme covariable. Valeurs descriptives (mL/min/1,73 m²) sans analyse : semaglutide 0,5 mg (-9,6, -4,8, -2,1, -4,1); placebo 0,5 mg (-7,4, -4,2, -4,8, -4,1); semaglutide 1,0 mg (-8,6, -3,2, -2,4, -0,5); et placebo 1,0 mg (-6,5, -5,6, -4,2, -2,6) avec fonction rénale normale ou atteinte légère, modérée ou sévère, respectivement.

Tableau 2 : variation du rapport UACR entre l'inclusion et la fin de la période de traitement et critères d'évaluation de la tolérance rénale à S104, selon la fonction rénale initiale dans SUSTAIN 6

| | Semaglutide 0,5 mg | | Placebo 0,5 mg | | Semaglutide 1,0 mg | | Placebo 1,0 mg | |
|--|----------------------|---------------|---------------------|---------------|--------------------|---------------|---------------------|---------------|
| | N | Valeur | N | Valeur | N | Valeur | N | Valeur |
| UA CR, mg/mmol (SD) | | | | | | | | |
| Fonction rénale normale | 191 | -5,8 (61,6) | 196 | 4,7 (59,1) | 206 | -0,8 (15,9) | 200 | 5,1 (52,2) |
| Atteinte légère | 267 | -3,2 (40,5) | 261 | -1,0 (43,2) | 287 | -4,7 (36,8) | 272 | 3,2 (36,4) |
| Atteinte modérée | 195 | -9,2 (73,4) | 171 | 12,3 (114,1) | 168 | -4,9 (64,2) | 173 | 5,4 (73,5) |
| Atteinte sévère | 20 | -50,5 (132,8) | 28 | -43,3 (157,0) | 25 | -56,0 (239,2) | 31 | -16,0 (192,3) |
| EI en rapport avec une insuffisance rénale aiguë, n/N (%) [R] | | | | | | | | |
| Fonction rénale normale | 2/247 (0,8) [0,4] | | 10/242 (4,1) [2,6] | | 5/245 (2,0) [1,1] | | 7/253 (2,8) [1,4] | |
| Atteinte légère | 26/327 (8,0) [4,9] | | 23/335 (6,9) [4,5] | | 16/357 (4,5) [3,4] | | 25/347 (7,2) [4,6] | |
| Atteinte modérée | 37/228 (16,2) [11,5] | | 25/214 (11,7) [7,6] | | 16/192 (8,3) [5,8] | | 24/192 (12,5) [7,7] | |
| Atteinte sévère | 1/21 (4,8) [3,1] | | 6/28 (21,4) [13,1] | | 3/25 (12,0) [7,2] | | 7/33 (21,2) [14,0] | |
| Apparition ou aggravation d'une néphropathie, n/N (%) | | | | | | | | |
| | 36/826 (4,4) | | 54/824 (6,6) | | 23/822 (2,8) | | 45/825 (5,5) | |
| Macroalbuminurie persistante, n (%) | 22/826 (2,7) | | 42/824 (5,1) | | 19/822 (2,3) | | 38/825 (4,6) | |

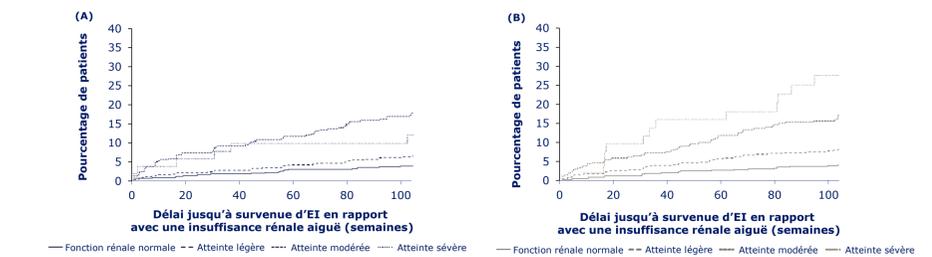
Les différentes catégories de fonction rénale étaient déterminées d'après le DFGe initial (MDRD) : fonction normale (≥90 mL/min/1,73 m²); atteinte légère (≥60 à <90 mL/min/1,73 m²); atteinte modérée (≥30 à <60 mL/min/1,73 m²) ou sévère (<30 mL/min/1,73 m²). Les valeurs manquantes de l'UACR ont été imputées selon un modèle MMRM. Les nombres (N) pour l'UACR diffèrent des nombres (N) pour les EI car les valeurs de l'UACR entre l'inclusion et la fin de la période de traitement n'étaient pas disponibles pour tous les patients. L'apparition ou l'aggravation d'une néphropathie ont été confirmés par un Comité d'adjudication. R = taux d'événements pour 100 patients-années d'exposition (calculé sur la durée de la période sous traitement).

Figure 3 : relations entre la variation depuis l'inclusion du DFGe et les variations depuis l'inclusion du SF-36 MCS (A,B) et du SF-36 PCS (C,D) à S104 dans l'étude SUSTAIN 6



Les différentes catégories de fonction rénale étaient déterminées d'après le DFGe initial (MDRD) : fonction normale (≥90 mL/min/1,73 m²); atteinte légère (≥60 à <90 mL/min/1,73 m²); atteinte modérée (≥30 à <60 mL/min/1,73 m²) ou sévère (<30 mL/min/1,73 m²). Les données semaglutide et placebo sont pondérées pour les deux doses. MCS = mental component summary; PCS = physical component summary; SF-36 = 36-Item Short Form Health Survey.

Figure 4 : délai jusqu'à la survenue d'EI en rapport avec une insuffisance rénale aiguë pour le semaglutide (A) et le placebo (B) dans l'étude SUSTAIN 6



Discussion

- L'altération de la fonction rénale est une complication fréquente dans le diabète de type 2^{10,11}. La normalisation de la glycémie peut ralentir la progression de l'insuffisance rénale chez les patients DT2 de même que celle de la dysfonction rénale^{12,13}.
- Dans SUSTAIN 6, le semaglutide a permis d'obtenir une réduction significative de 26 % du critère principal composite CV en comparaison au placebo⁸.
 - Ainsi qu'il l'a été rapporté précédemment dans cette étude, les patients traités par semaglutide avaient un risque significativement réduit d'apparition ou d'aggravation d'une néphropathie (3,8 %) en comparaison à ceux recevant un placebo (6,1 %; HR (IC 95 %) = 0,64 (0,46; 0,88), p=0,005⁸).
- Dans cette analyse, les diminutions les plus importantes de la fonction rénale ont été observées chez les patients avec une fonction rénale normale ou une atteinte légère à l'inclusion. Les différences entre le semaglutide et le placebo n'étaient généralement pas statistiquement significatives.
- Le rapport UACR a diminué avec l'augmentation du degré d'atteinte rénale initiale pour le semaglutide 1,0 mg, mais pas pour les autres groupes de traitement.
 - Il a généralement été observé des diminutions plus importantes du rapport UACR versus des diminutions moins importantes ou des augmentations avec le placebo.
- Les pourcentages de patients présentant une apparition ou l'aggravation d'une néphropathie sont constamment plus faibles dans les bras semaglutide en comparaison au placebo.
- Il n'a pas été établi de relation évidente entre la variation du DFGe depuis l'inclusion et la qualité de vie liée à l'état de santé.

Références bibliographiques

- Lau J et al. *J Med Chem* 2015;58:7370-80.
- Sorli C et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:251-60.
- Ahrén B et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:341-54.
- Ahmann AJ et al. *Diabetes Care* 2018;41:258-66.
- Aroda VR et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:355-66.
- Rodbard HW et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2018. doi: 10.1210/clinem.2018-00070. [Epub ahead of print].
- Pratley RE et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:275-86.
- Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
- Brazier J et al. *J Health Econ* 2002;21:271-92.
- Wu B et al. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2016;4:e000154.
- de Boer IH et al. *JAMA* 2011;305:2532-9.
- Iglesias P, Diez JJ. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:811-23.
- McGill JB. *Postgrad Med* 2014;126:161-71.

Conclusions :

- Aucun nouveau signal de tolérance rénale n'a été observé avec le semaglutide et ce quelle que soit la fonction rénale à l'inclusion dans SUSTAIN 6.
- Les pourcentages de patients ayant présenté une néphropathie ou une aggravation d'une néphropathie préexistante sont plus faibles sous semaglutide en comparaison au placebo.

Cette étude et cette analyse étaient sponsorisées par Novo Nordisk (NCT01720446).