

# Études SWITCH 1 et 2 : réductions du risque d'hypoglycémies quelles que soient leurs définitions avec IDeg versus IGlAr - Poster N°P047

Auteurs : M. Marre<sup>1</sup>, C. Wysham<sup>2</sup>, J. Gumprecht<sup>3</sup>, W. Lane<sup>4</sup>, LN Troelsen<sup>5</sup>, D. Tutkunkardas<sup>5</sup>, S. Heller<sup>6</sup>

<sup>1</sup>CHU Bichat, Paris, France ; <sup>2</sup>Rockwood Clinic, Spokane, WA, Etats-Unis ; <sup>3</sup>Medical University of Silesia, Zabrze, Pologne ; <sup>4</sup>Mountain Diabetes and Endocrine Center, Asheville, NC, Etats-Unis ; <sup>5</sup>Novo Nordisk A/S, Søborg, Danemark ; <sup>6</sup>University of Sheffield, Sheffield, Royaume Uni

## Introduction

- L'insuline dégludec (IDeg) est une insuline basale avec une demi-vie moyenne de plus de 25 heures et un profil hypoglycémiant plat<sup>1-3</sup>.
- Le programme de développement de phase IIIa a démontré la non-infériorité d'IDeg chez les patients diabétiques de type 1 (DT1) et de type 2 (DT2) versus insuline glargine (IGlar) U100, avec une réduction significative des taux d'hypoglycémies globales symptomatiques et asymptomatiques (DT2) et des hypoglycémies nocturnes symptomatiques et asymptomatiques (DT1 et DT2), plus prononcées dans la période de maintenance<sup>4</sup>.
- Dans les deux études de phase IIIb réalisées chez les patients DT1 (SWITCH 1) et DT2 (SWITCH 2), les taux d'hypoglycémies globales symptomatiques et d'hypoglycémies nocturnes symptomatiques avec IDeg versus IGlAr U100 étaient plus faibles à la fois dans la période de maintenance et sur la totalité des périodes de traitement. Les taux d'hypoglycémies sévères avec IDeg versus IGlAr U100 étaient plus faibles à la fois dans la période de maintenance et sur la totalité de la période de traitement dans SWITCH 1, mais seulement sur la totalité de la période de traitement pour SWITCH 2<sup>5,6</sup>.

## Objectifs de l'étude

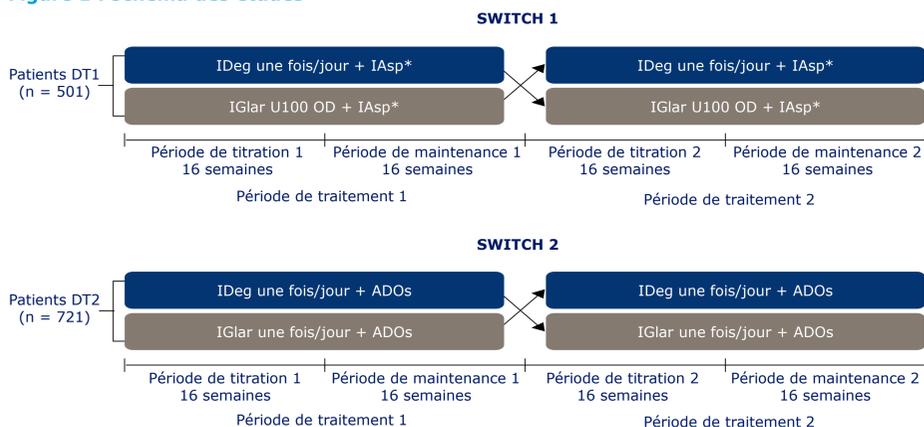
- Evaluer le bénéfice en terme d'hypoglycémies selon différentes définitions dans les études SWITCH 1 et 2.

## Méthodes

### Overview des études SWITCH 1 et 2

- Les études SWITCH 1 (NCT02034513) et SWITCH 2 (NCT02030600) sont deux études multicentriques en cross-over et double aveugle, en treat to target et d'une durée de 64 semaines (figure 1).
- Dans SWITCH 1, des patients DT1 ont été randomisés selon un schéma 1:1 pour recevoir IDeg ou IGlAr U100 une fois par jour, les deux en association avec de l'insuline aspartate de 2 à 4 fois/jour au moment des repas, pendant une durée de 32 semaines, suivie par un cross-over IDeg ou IGlAr.
- Dans SWITCH 2, des patients DT2 ont été randomisés selon un schéma 1:1 pour recevoir IDeg ou IGlAr U100 une fois par jour. Les patients inclus étaient précédemment traités par une insuline basale associée ou non avec des antidiabétiques oraux (ADO), les sulfamides et les meglitinides étaient exclus.
- L'insuline basale était titrée une fois par semaine sur la base de 3 automesures de la glycémie réalisées avant le petit déjeuner, avec un objectif cible de GAJ de 71-90 mg/dl.
- La confirmation de la non-infériorité de la réduction de l'HbA<sub>1c</sub> à la fin de chaque période de 32 semaines était un pré-requis pour la réalisation des analyses des hypoglycémies.

Figure 1 : schéma des études



\*IAsp était administrée 2 à 4 fois par jour dans le cadre d'un schéma basal-bolus. †Tous les ADO administrés avant l'étude (metformine, i-DPP4, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, thiazolidinediones et i-SGLT2) ont été poursuivis à la même dose au cours de l'étude.

## Définition des hypoglycémies

- Les différentes définitions utilisées dans les analyses pré-spécifiées et *post-hoc* pour SWITCH 1 et 2 sont détaillées dans le tableau 1.
- L'ensemble des hypoglycémies ont été analysées à la fois sur les périodes de maintenance (S16-32 et 48-64) et sur la totalité de la période de traitement. Les résultats pour les hypoglycémies ont été poolées pour les deux périodes de maintenance et les totalités de périodes de traitement, respectivement et pour chacune des études.
- Les résultats selon chaque définition des hypoglycémies sont répartis selon les analyses pré-spécifiées, *post-hoc* ou combinées.

## Analyses statistiques

- Le nombre d'épisodes hypoglycémiques a été analysé, selon le modèle primaire pré-spécifié utilisé dans SWITCH 1 et 2, en utilisant un modèle de Poisson avec le patient comme effet de la randomisation, le traitement, la période, la séquence et le moment d'administration comme des effets fixes, et le logarithme du temps d'exposition (100 années) comme un décalage.

Tableau 1 : définitions des hypoglycémies

Hypoglycémie	Définition
Symptomatiques (toutes) *	Episode sévère ou confirmé (< 56 mg/dl) accompagné de symptômes typiques d'hypoglycémie
Globales Symptomatiques ou asymptomatiques (tous) †	Episode sévère ou confirmé (< 56 mg/dl) avec ou sans symptômes typiques d'hypoglycémie
Symptomatique documentée (ADA) ‡	Episode confirmé (≤ 70,2 mg/dl) accompagné de symptômes typiques d'hypoglycémie <sup>7</sup>
Sévère*	Episode nécessitant l'intervention d'un tiers <sup>7</sup> . Tous les épisodes rapportés d'hypoglycémie sévère ont été adjudiqués par un comité indépendant externe
Nocturne symptomatique*	Episode sévère ou confirmé (< 56 mg/dl) survenant entre 00.01 h et 05.59 h, incluant ces deux valeurs et accompagné de symptômes typiques d'hypoglycémie
Nocturne symptomatique survenant au cours du sommeil†	Episode sévère ou confirmé (< 56 mg/dl) survenant entre 22.01 h et 07.59 h, incluant ces deux valeurs et accompagné de symptômes typiques d'hypoglycémie
Nocturne symptomatique ou asymptomatique†	Episode sévère ou confirmé (< 56 mg/dl) survenant entre 00.01 h et 05.59 h, incluant ces deux valeurs et accompagné ou non de symptômes typiques d'hypoglycémie

\*analyses pré-spécifiées. †analyses pré-spécifiées (période de maintenance) et *post hoc* (totalité de la période de traitement). ‡analyses *post hoc*. ADA = American Diabetes Association

## Résultats

- Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont détaillées dans le tableau 2.
- Dans SWITCH 1, 501 patients ont été randomisés et 500 ont reçu le traitement de l'étude dont 78,8 % ayant complété les 2 périodes de traitement.
- Dans SWITCH 2, 721 patients ont été randomisés et 713 ont reçu le traitement de l'étude dont 80,4 % ayant complété les 2 périodes de traitement.
- Le pré-requis de la non-infériorité sur les deux périodes de traitement a été obtenu pour les deux études.
- Les risques ratios estimés de (IDeg/IGlar U100) selon les différentes définitions sont détaillés dans les figures 2 (SWITCH 1) et 3 (SWITCH 2).

### Hypoglycémies globales symptomatiques, nocturnes symptomatiques et sévères (analyses pré-spécifiées)

- Au cours de la période de maintenance des études SWITCH 1 et 2, les taux d'hypoglycémies symptomatiques ( $p < 0,0001$ ) et nocturnes symptomatiques ( $p < 0,0001$ ) ont été significativement réduits avec IDeg versus IGlAr U100.
- Une réduction significative des taux d'hypoglycémies sévères au cours de la période de maintenance a été observée avec IDeg versus IGlAr U100 dans SWITCH 1 ( $p < 0,05$ ) mais pas dans SWITCH 2, en raison du faible nombre d'événements rapportés (malgré un RR comparable avec les autres définitions).
- Au cours de la totalité de la période de traitement, des taux significativement plus faibles ont été observés avec IDeg versus IGlAr U100 dans SWITCH 1 et 2 pour les hypoglycémies symptomatiques ( $p < 0,05$ ), les hypoglycémies nocturnes symptomatiques ( $p < 0,05$ ) et les hypoglycémies sévères ( $p < 0,05$ ).

## Références bibliographiques

- Jonassen et al. *Pharm Res* 2012;29:2104-14.
- Heise et al. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:859-64.
- Heise et al. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:944-50.
- Ratner et al. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:175-84.
- Lane et al. *Diabetes* 2016;65(Suppl. 1A):LB23.
- Wysham et al. *Diabetes* 2016;65(Suppl. 1A):LB24.
- Sequist et al. *Diabetes Care* 2013;36:1384-95.

### Hypoglycémies globales symptomatiques et asymptomatiques (analyses pré-spécifiées et *post-hoc*)

- Quand la définition des hypoglycémies inclut les événements hypoglycémiques asymptomatiques, une réduction statistiquement significative en faveur d'IDeg versus IGlAr U100 a été observée sur la période de maintenance, comparable pour les études SWITCH 1 et SWITCH 2 (tous  $p < 0,05$ ).
- Un pourcentage de réduction comparable à celui observé pour la période de maintenance a été également observé sur la totalité de la période de traitement pour SWITCH 2 ( $p < 0,05$ ), la différence n'est pas significative pour SWITCH 1.

### Hypoglycémies documentées symptomatiques (ADA; analyse *post-hoc*)

- Une réduction statistiquement significative en faveur d'IDeg versus IGlAr U100 est constatée sur la période de maintenance, quand la définition de l'ADA des hypoglycémies symptomatiques est utilisée dans les études SWITCH 1 et SWITCH 2 (tous  $p < 0,05$ ).
- Une réduction significative est observée sur la totalité de la période de traitement pour SWITCH 2 ( $p < 0,05$ ), aucune différence constatée pour SWITCH 1.

### Hypoglycémies nocturnes symptomatiques survenant au cours du sommeil (analyses pré-spécifiées et *post-hoc*)

- Pour la période correspondant au sommeil (22:01-7:59 h), une réduction statistiquement significative en faveur d'IDeg versus IGlAr U100 a été constatée sur la période de maintenance pour les études SWITCH 1 et SWITCH 2 (tous  $p < 0,05$ ).
- Au cours de la totalité de la période de traitement, une réduction statistiquement significative en faveur d'IDeg est également observée dans SWITCH 1 ( $p < 0,05$ ), réduction non significative en raison du faible nombre d'événements pour SWITCH 2.

### Hypoglycémies nocturnes symptomatiques ou asymptomatiques (analyses pré-spécifiées et *post-hoc*)

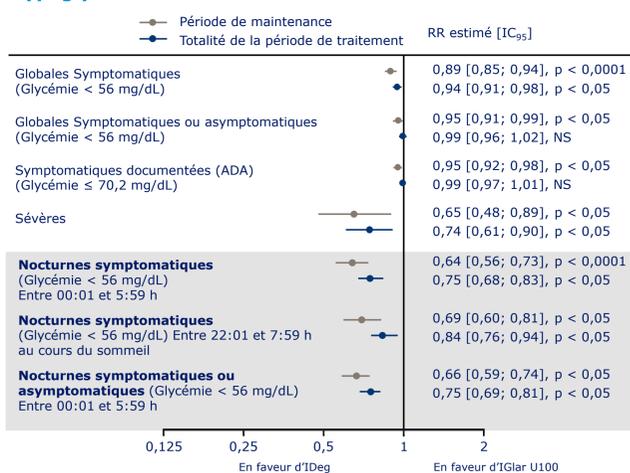
- Quand la définition des hypoglycémies nocturnes prend également en compte les événements asymptomatiques, des réductions comparables en faveur d'IDeg versus IGlAr U100 ont été observées sur la période de maintenance et la totalité de la période d'étude dans les études SWITCH 1 et SWITCH 2 (tous  $p < 0,05$ ).

Tableau 2 : caractéristiques des patients à l'inclusion

	SWITCH 1 (tous les patients)	SWITCH 2 (tous les patients)
Totalité de l'échantillon, n	501	720
Hommes, n (%)	269 (53,7)	382 (53,1)
<b>Origine ethnique, n (%)</b>		
Caucasiens	462 (92,2)	578 (80,3)
Afro-américains	32 (6,4)	106 (14,7)
Asiatique	2 (0,4)	22 (3,1)
Autres	5 (1)	14 (1,9)
Hispaniques ou latino-américains, n (%)	51 (10,2)	262 (36,4)
Âge, années	45,9 (14,2)	61,4 (10,5)
Poids, kg	80,5 (17,4)	91,7 (19,5)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	27,5 (4,8)	32,2 (5,6)
Durée du diabète, années	23,4 (13,4)	14,1 (8,1)
HbA <sub>1c</sub> , %	7,6 (1,0)	7,6 (1,1)
GAJ, mg/dL	169,8 (79,6)	137,0 (52,6)
<b>Traitement avant étude</b>		
Insuline basale 1 fois/j	224 (44,7)	606 (84,2)
Insuline basale 2 fois/j	179 (35,7)	117 (15,8)
Insuline à la pompe	97 (19,4)	-
<b>ADO à la sélection</b>		
0	-	150 (20,8)
1	-	448 (62,2)
≥ 2	-	122 (16,9)

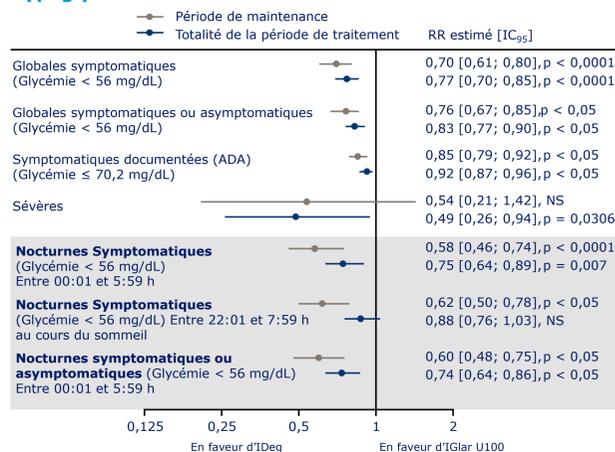
Les données présentées sont des moyennes (DS), excepté indication contraire

Figure 2 : RR d'hypoglycémies selon les différentes définitions – SWITCH 1



Hypoglycémies sévères : épisode nécessitant l'intervention d'un tiers et une adjudication externe

Figure 2 : RR d'hypoglycémies selon les différentes définitions – SWITCH 2



Hypoglycémies sévères : épisode nécessitant l'intervention d'un tiers et une adjudication externe

## Conclusions :

- Les analyses pré-spécifiées des taux d'hypoglycémies dans SWITCH 1 et SWITCH 2 (hypoglycémies globales symptomatiques, nocturnes symptomatiques et sévères) ont montré des réductions de ces taux en faveur d'IDeg versus IGlAr U100.
- En prenant en compte des définitions complémentaires, avec une combinaison d'analyses pré-spécifiées et *post-hoc* des données de SWITCH 1 et SWITCH 2, les réductions observées en faveur d'IDeg versus IGlAr U100 sont retrouvées pour les hypoglycémies globales symptomatiques, nocturnes symptomatiques et sévères.
- Les réductions les plus importantes ont été observées pour les hypoglycémies sévères et les hypoglycémies nocturnes, dont la relevance clinique est particulièrement importante en raison de la menace vitale qu'elles représentent.
- Globalement, les RR sont en faveur d'IDeg versus IGlAr U100 au cours de la période de maintenance et sur la totalité de la période de traitement chez les patients DT1 et DT2 et ce, quelle que soit la définition des hypoglycémies.

Cette analyse des études SWITCH 1 et 2 (NCT02034513 et NCT02030600) était sponsorisée par Novo Nordisk.