

# Perte de poids sous semaglutide versus dulaglutide selon l'IMC initial dans l'étude SUSTAIN 7 - Poster N°P057

Auteurs : Bruno Guerci<sup>1</sup>; Adie Viljoen<sup>2</sup>; Matthias Blüher<sup>3</sup>; Francis Chow<sup>4</sup>; Carel le Roux<sup>5</sup>; Julio Rosenstock<sup>6</sup>; Nanna Leonora Lausvig<sup>7</sup>; Emre Yildirim<sup>7</sup>; Ildiko Lingvay<sup>8</sup>

<sup>1</sup>CHU Nancy, Nancy, France ; <sup>2</sup>Borthwick Diabetes Research Centre, Lister Hospital, Stevenage, Royaume Uni ; <sup>3</sup>Department of Medicine, University of Leipzig, Leipzig, Allemagne ; <sup>4</sup>Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, Hong Kong ; <sup>5</sup>Diabetes Complications Research Centre, Conway Institute, University College Dublin, Dublin, Irlande ; <sup>6</sup>Dallas Diabetes Research Center at Medical City, Dallas, TX, Etats-Unis ; <sup>7</sup>Novo Nordisk A/S, Søborg, Danemark ; <sup>8</sup>UT Southwestern Medical Center, Dallas, TX, Etats-Unis

## Objectifs

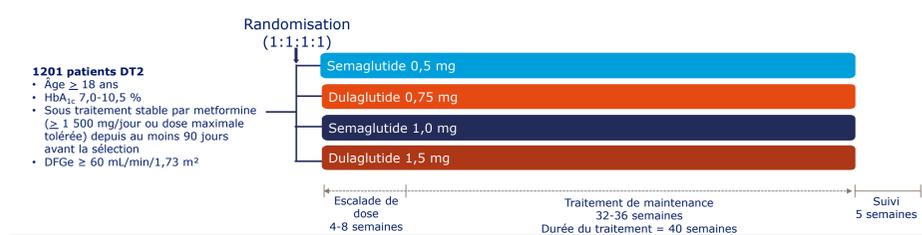
- Malgré les nombreux traitements à disposition, atteindre les objectifs cibles d'HbA<sub>1c</sub> demeure un challenge pour un grand nombre de patients diabétiques de type 2 (DT2)<sup>1</sup>.
- De plus, le surpoids ou l'obésité sont fréquents chez les patients DT2<sup>2</sup>.
- Le semaglutide et le dulaglutide sont des analogues du récepteur au GLP-1 (AR-GLP-1) qui sont indiqués dans le traitement hebdomadaire des patients DT2.
- L'étude SUSTAIN 7 (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes) est une étude de phase IIIb, « head to head », d'une durée de 40 semaines qui a comparé l'efficacité et la sécurité du semaglutide et du dulaglutide chez des patients DT2 insuffisamment contrôlés sous monothérapie par metformine (figure 1).
  - Comparaison faible dose : semaglutide 0,5 mg vs dulaglutide 0,75 mg.
  - Comparaison forte dose : semaglutide 1,0 mg vs dulaglutide 1,5 mg.
- Le semaglutide a démontré sa supériorité versus dulaglutide en termes de réduction de l'HbA<sub>1c</sub> et de perte de poids et ce, pour chaque niveau de dose étudié<sup>3</sup>.
- Dans des analyses post-hoc antérieures des études SUSTAIN 1-5, le semaglutide a constamment démontré une efficacité plus importante sur la perte de poids quelque soit l'IMC initial et ce, versus tous les comparateurs.
- Cette analyse post-hoc de SUSTAIN 7 avait pour objectif d'évaluer la perte de poids sous semaglutide versus dulaglutide selon l'IMC initial chez des patients DT2.

## Méthodes

### Analyse post-hoc

- Les patients ont été répartis en sous groupes selon l'IMC initial (<25, 25-30, 30-35, ≥35 kg/m<sup>2</sup>).
- Les données recueillies post-inclusion ont été analysées selon un modèle mixte de mesures répétées (MMRM) prenant en compte le traitement, le sous-groupe d'IMC initial et l'interaction du traitement avec le sous-groupe comme des facteurs fixes et le poids à l'inclusion comme covariable.
- Le critère binaire a été analysé selon un modèle de régression logistique avec le traitement, le sous-groupe d'IMC initial et l'interaction du traitement avec le sous-groupe comme des facteurs fixes et le poids à l'inclusion comme covariable.

Figure 1 : schéma de l'étude SUSTAIN 7<sup>3</sup>



### Informations sur l'étude

- Étude de phase IIIb, randomisée à 4 bras, menée en ouvert, contrôlée versus traitement actif, groupes parallèles, multicentrique et internationale

- Critère principal** : Variation de l'HbA<sub>1c</sub> entre l'inclusion et S40
- Critère secondaire confirmatoire** : Variation du poids entre l'inclusion et S40

\* Escalade de dose pour le semaglutide en partant d'une dose de départ de 0,25 mg; dose doublée toutes les 4 semaines jusqu'à obtention de la dose de maintenance de l'étude. Dulaglutide 0,75 mg ou 1,5 mg une fois par semaine sans escalade de dose

## Résultats

### Effets sur la perte de poids

- Dans cette analyse *post-hoc*, le poids à l'inclusion était comparable entre les groupes de traitement, à la fois pour l'ensemble des patients et pour chaque sous-groupe d'IMC initial (tableau 1)

Tableau 1 : poids (kg) initial en fonction des sous-groupes d'IMC dans SUSTAIN 7

Poids (kg)	Faible dose		Forte dose	
	Semaglutide 0,5 mg (n = 301)	Dulaglutide 0,75 mg (n = 299)	Semaglutide 1,0 mg (n = 300)	Dulaglutide 1,5 mg (n = 299)
Patients (tous)	96,4 (24,4)	95,6 (23,0)	95,5 (20,9)	93,4 (21,8)
< 25 kg/m <sup>2</sup>	62,9 (8,2)	61,8 (9,7)	64,5 (8,4)	62,4 (7,8)
25-30 kg/m <sup>2</sup>	77,3 (11,5)	78,2 (10,9)	81,3 (11,8)	78,9 (11,1)
30-35 kg/m <sup>2</sup>	94,1 (12,6)	94,1 (11,6)	92,8 (12,3)	93,5 (11,3)
≥ 35 kg/m <sup>2</sup>	118,2 (20,1)	116,8 (18,2)	113,2 (19,7)	112,3 (18,5)

Les données présentées sont des moyennes (+/-DS). Les valeurs du poids pour l'ensemble des patients sont issues du tableau 1 publié dans Pratley RE et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018.

### Variation du poids (kg) en fonction de l'IMC initial

- A S40, le poids moyen (95,2 kg à l'inclusion) est réduit quel que soit le sous-groupe d'IMC initial : 3,6-5,5 kg vs 0,9-3,4 kg avec semaglutide 0,5 mg vs dulaglutide 0,75 mg, et 5,2-7,6 kg vs 2,0-3,8 kg avec semaglutide 1,0 mg vs dulaglutide 1,5 mg (figure 2).
- La différence entre les traitements par semaglutide et dulaglutide n'était pas significativement affectée par le sous groupe initial d'IMC.

### Variation du poids (%) en fonction de l'IMC initial

- A S40, la variation relative du poids depuis l'inclusion en fonction des sous groupes d'IMC est de : -5,7% à -4,8% vs -3,0% à -1,2% avec semaglutide 0,5 mg vs dulaglutide 0,75 mg, et -8,3% to -6,6% vs -4,5% à -2,8% avec semaglutide 1,0 mg vs dulaglutide 1,5 mg.
- La différence entre les traitements par semaglutide et dulaglutide n'était pas significativement affectée par le sous groupe initial d'IMC.

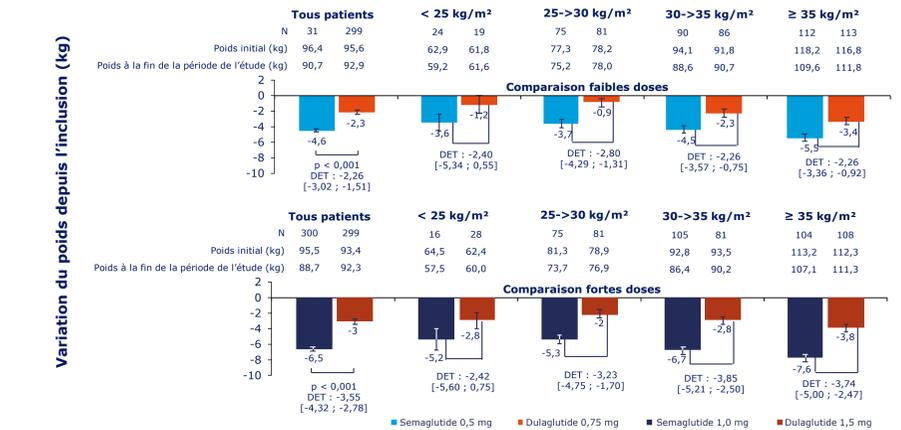
### Réponses en termes de perte de poids selon les sous-groupes d'IMC

- A S40, le nombre de patients ayant présenté une perte de poids ≥5% et ≥10% est constamment plus élevé avec le semaglutide vs dulaglutide pour tous les sous-groupes (figure 3).
- Pour les différents sous-groupes d'IMC, le pourcentage de patients avec une perte de poids ≥5% est plus élevé avec semaglutide 0,5 mg (39-50%) vs dulaglutide 0,75 mg (12-32%) et avec semaglutide 1,0 mg (58-75%) vs dulaglutide 1,5 mg (22-35%) (figure 3).
- Pour les différents sous-groupes d'IMC, le pourcentage de patients avec une perte de poids ≥10% est plus élevé avec semaglutide 0,5 mg (11-21%) vs dulaglutide 0,75 mg (0-5%) et avec semaglutide 1,0 mg (25-31%) vs dulaglutide 1,5 mg (6-11%) (figure 3).
- La différence entre les traitements par semaglutide et dulaglutide n'était pas significativement affectée par le sous groupe initial d'IMC.

### Profil de tolérance

- La fréquence de survenue des effets indésirables (EI) est globalement comparable dans les différents bras de traitement et les sous-groupes d'IMC (tableau 3).
- Pour les différents sous-groupes d'IMC, moins de patients ont rapporté des EI gastro-intestinaux avec la faible dose de dulaglutide (0,75 mg) en comparaison avec les 3 autres bras de traitement (semaglutide 0,5 et 1,0 mg, et dulaglutide 1,5 mg) (tableau 3).
- Dans les bras de traitement semaglutide, le pourcentage de patients ayant présenté des EI gastro-intestinaux montre une relation inverse avec la diminution de l'IMC initial (le pourcentage est plus élevé dans le sous-groupe avec l'IMC initial le plus bas) (tableau 3).

Figure 2 : variation absolue du poids (kg) entre l'inclusion et S40 selon les sous-groupes d'IMC dans SUSTAIN 7 - RESULTAT PRINCIPAL



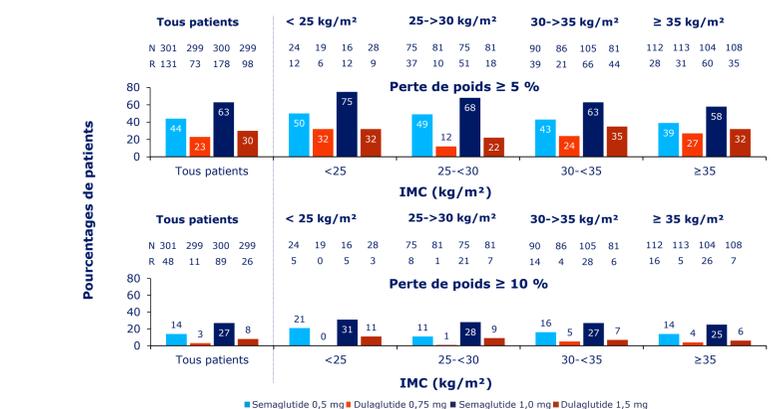
L'interaction entre le traitement et le sous-groupe n'était pas statistiquement significative (semaglutide 0,5 mg vs dulaglutide 0,75 mg : p=0,9118; semaglutide 1,0 mg vs dulaglutide 1,5 mg : p=0,8175). Données présentées : sous traitement sans administration des traitements de secours. Valeurs = moyennes estimées selon une analyse MMRM avec l'interaction entre le traitement et les sous-groupes d'IMC comme facteurs fixes, l'interaction entre le traitement et l'IMC initial, et le poids initial (%) comme covariables, évaluées à chaque visite. Pour « tous patients », la variable sous-groupe n'est pas incluse dans le modèle. Un patient ayant reçu dulaglutide 1,5 mg n'a pas eu de mesure du poids à l'inclusion et, par conséquent, n'a pas été inclus dans l'analyse. Les nombres entre [ ] sous la DET (différence estimée entre les traitements) indiquent les IC 95%. N = nombre de patients dans la totalité de l'échantillon

Tableau 2 : variation relative du poids (%) entre l'inclusion et S40 selon les sous-groupes d'IMC dans SUSTAIN 7

	Semaglutide 0,5 mg (n = 301)	Dulaglutide 0,75 mg (n = 299)	Différence entre les traitements (IC <sub>95</sub> )	Semaglutide 1,0 mg (n = 300)	Dulaglutide 1,5 mg (n = 298)	Différence entre les traitements (IC <sub>95</sub> )
<b>Variation du poids (% variation - SE)</b>						
Tous patients	-4,9 [0,3]	-2,4 [0,3]	-2,54 (-3,33 ; -1,75)	-6,9 [0,3]	-3,3 [0,3]	-3,67 (-4,47 ; -2,86)
< 25 kg/m <sup>2</sup>	-5,7 [1,1]	-2,1 [1,1]	-3,55 (-6,62 ; -0,48)	-8,3 [1,3]	-4,5 [1,0]	-3,73 (-7,4 ; -0,42)
25-30 kg/m <sup>2</sup>	-4,8 [0,6]	-1,2 [0,5]	-3,61 (-5,16 ; -2,05)	-6,6 [0,6]	-2,8 [0,6]	-3,82 (-5,41 ; -2,22)
30-35 kg/m <sup>2</sup>	-5,0 [0,5]	-2,5 [0,5]	-2,46 (-3,93 ; -0,99)	-7,3 [0,5]	-3,2 [0,5]	-4,12 (-5,54 ; -2,71)
≥ 35 kg/m <sup>2</sup>	-4,9 [0,5]	-3,0 [0,5]	-1,90 (-3,18 ; -0,62)	-6,6 [0,5]	-3,4 [0,5]	-3,25 (-4,58 ; -1,93)

L'interaction entre le traitement et le sous-groupe n'était pas statistiquement significative (semaglutide 0,5 mg vs dulaglutide 0,75 mg : p=0,3654; semaglutide 1,0 mg vs dulaglutide 1,5 mg : p=0,8482). Données présentées : sous traitement sans administration des traitements de secours. Les données post-inclusion ont été analysées selon une analyse MMRM avec le traitement et le sous-groupe d'IMC comme facteurs fixes, l'interaction entre le traitement et l'IMC initial, et le poids initial (%) comme covariables, évaluées à chaque visite. Les valeurs moyennes estimées ont été ajustées en fonction de la distribution observée à l'inclusion dans chaque sous-groupe.

Figure 3 : pourcentages de patients avec une perte de poids ≥5% et ≥10% à S40 selon les sous-groupes d'IMC dans SUSTAIN 7



Données présentées : sous traitement sans administration des traitements de secours. Pour les patients avec une perte de poids ≥5%, les odds ratio (IC 95%) pour semaglutide 0,5 mg vs dulaglutide 0,75 mg en fonction des sous-groupes d'IMC étaient : <25 kg/m<sup>2</sup>: 2,14 (0,61 ; 7,49); 25-30 kg/m<sup>2</sup>: 6,63 (2,99 ; 14,69); 30-35 kg/m<sup>2</sup>: 2,47 (1,29 ; 4,71); ≥35 kg/m<sup>2</sup>: 1,77 (1,00 ; 3,12). Les odds ratio (IC 95%) pour semaglutide 1,0 mg vs dulaglutide 1,5 mg en fonction des sous-groupes d'IMC étaient : <25 kg/m<sup>2</sup>: 6,02 (1,54 ; 23,61); 25-30 kg/m<sup>2</sup>: 7,74 (3,78 ; 15,85); 30-35 kg/m<sup>2</sup>: 3,17 (1,72 ; 5,82); ≥35 kg/m<sup>2</sup>: 2,95 (1,67 ; 5,21). Pour les patients avec une perte de poids ≥10%, les odds ratio (IC 95%) pour semaglutide 0,5 mg vs dulaglutide 0,75 mg en fonction des sous-groupes d'IMC étaient : <25 kg/m<sup>2</sup>: 11,43 (0,55 ; 239,22); 25-30 kg/m<sup>2</sup>: 6,64 (1,12 ; 39,28); 30-35 kg/m<sup>2</sup>: 3,67 (1,21 ; 11,16); ≥35 kg/m<sup>2</sup>: 3,50 (1,27 ; 9,62). Les odds ratio (IC 95%) pour semaglutide 1,0 mg vs dulaglutide 1,5 mg en fonction des sous-groupes d'IMC étaient : <25 kg/m<sup>2</sup>: 3,69 (0,78 ; 17,38); 25-30 kg/m<sup>2</sup>: 4,19 (1,68 ; 10,43); 30-35 kg/m<sup>2</sup>: 4,25 (1,70 ; 10,63); ≥35 kg/m<sup>2</sup>: 4,76 (1,99 ; 11,38). N = nombre de patients dans la totalité de l'échantillon, R = nombre de patients ayant atteint la cible.

Tableau 3 : EI et EI gastro-intestinaux en fonction de l'IMC initial dans l'étude SUSTAIN à S40

	Semaglutide 0,5 mg (n = 301)				Dulaglutide 0,75 mg (n = 299)				Semaglutide 1,0 mg (n = 300)				Dulaglutide 1,5 mg (n = 299)			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
<b>Tous EI</b>	204	(67,8)	966	413	186	(62,2)	802	326	207	(69,0)	1 015	440	221	(73,9)	957	403
Patients (tous)	18	(75,0)	67	404	14	(73,7)	67	436	12	(75,0)	61	570	23	(82,1)	105	550
< 25 kg/m <sup>2</sup>	24	(62,7)	282	495	46	(56,8)	161	242	53	(70,7)	246	436	61	(75,3)	273	449
25-30 kg/m <sup>2</sup>	60	(66,7)	277	387	54	(62,8)	280	409	66	(62,9)	278	334	65	(80,2)	311	457
30-35 kg/m <sup>2</sup>	79	(70,5)	340	382	72	(63,7)	294	308	76	(73,1)	430	535	71	(65,7)	265	298
≥ 35 kg/m <sup>2</sup>	129	(42,9)	394	168	100	(33,4)	257	105	133	(44,3)	498	216	143	(47,8)	393	165
< 25 kg/m <sup>2</sup>	14	(58,3)	37	223	6	(31,6)	20	130	10	(62,5)	23	215	17	(60,7)	44	230
25-30 kg/m <sup>2</sup>	34	(45,3)	119	209	26	(32,1)	63	95	34	(45,3)	116	205	42	(51,9)	122	201
30-35 kg/m <sup>2</sup>	39	(43,3)	125	175	27	(31,4)	84	123	44	(41,9)	124	149	41	(50,6)	125	184
≥ 35 kg/m <sup>2</sup>	42	(37,5)	113	127	41	(36,3)	90	94	45	(43,3)	235	292	42	(38,9)	99	111

% : pourcentage de patients ayant présenté au moins un événement  
E = nombre d'événements  
N = nombre de patients dans l'échantillon analysable pour la tolérance ayant présenté au moins 1 événement  
R = taux d'événements pour 100 patients-années d'exposition  
PAE = patients-années d'exposition, calculé sur la durée de la période sous traitement

## Discussion

- Le programme d'études cliniques SUSTAIN évaluant le semaglutide en une injection hebdomadaire a permis d'inclure plus de 7 000 patients DT2 adultes<sup>5-10</sup>.
  - Le semaglutide a permis d'obtenir des réductions significatives et cliniquement importantes de l'HbA<sub>1c</sub> et du poids sur l'ensemble de ce programme.
- Dans l'étude de phase IIIb SUSTAIN 7, une perte de poids a été observée pour tous les groupes de traitement; l'amplitude de la perte de poids observée sous semaglutide est le double de celle obtenue avec le dulaglutide<sup>3</sup>.
- Cette analyse post-hoc de SUSTAIN 7 montre que les réductions du poids depuis l'inclusion (à la fois en valeur absolue et en pourcentage) sont plus importantes sous semaglutide versus dulaglutide quelque soit l'IMC initial, en accord avec les résultats rapportés dans SUSTAIN 1-5<sup>4</sup>.
- Pour les différents sous-groupes d'IMC, 58-75% des patients du bras semaglutide 1,0 mg ont présenté une perte de poids ≥5% et 25-31% une perte de poids ≥10%.
- Les pourcentages d'EI gastro-intestinaux étaient comparables pour les deux doses de semaglutide et pour la dose la plus élevée de dulaglutide.

### Références bibliographiques

- del Canizo-Gomez FJ, Moreira-Andres MN. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;65:125-33.
- Inzucchi SE et al. *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
- Pratley RE et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:275-86.
- Warren ML et al. Presented at the International Diabetes Federation (IDF) Annual Congress. December 4-8, 2017, Abu Dhabi, United Arab Emirates. Poster P-0528.
- Scorri C et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:251-60.
- Ahrén B et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:341-54.
- Ahmam A et al. *Diabetes Care* 2018;41:258-66.
- Arora 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].
- Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.

## Conclusions :

- Dans l'étude SUSTAIN 7, la perte de poids depuis l'inclusion est plus importante sous semaglutide versus dulaglutide et ce, quel que soit l'IMC initial.

Cette étude et cette analyse étaient sponsorisées par Novo Nordisk (NCT02648204).