

# Pas d'augmentation du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou d'événements cardiovasculaires majeurs observés avec le liraglutide chez des patients avec ou sans antécédents d'insuffisance cardiaque dans l'étude LEADER – Poster N°P067

Auteurs : Michel Marre<sup>1</sup>, Mansoor Husain<sup>2</sup>, Stephen C. Bain<sup>3</sup>, Johannes F.E. Mann<sup>4</sup>, Michael A. Nauck<sup>5</sup>, Neil Poulter<sup>6</sup>, Florian M. M. Baeres<sup>7</sup>, Bryan Goldman<sup>7</sup>, Anne Bloch Thomsen<sup>7</sup>, Steven Marso<sup>8</sup>

<sup>1</sup>CHU Bichat, Paris, France ; <sup>2</sup>Ted Rogers Centre for Heart Research, Toronto General Hospital Research Institute, Toronto, ON, Canada ; <sup>3</sup>Swansea University Medical School, Swansea, Royaume Uni ; <sup>4</sup>Friedrich Alexander University of Erlangen, Erlangen, Allemagne ; <sup>5</sup>Diabetes Center Bochum-Hattingen, St. Josef Hospital, Ruhr-University Bochum, Bochum, Allemagne ; <sup>6</sup>Faculty of Medicine, National Heart & Lung Institute, Imperial College London, Londres, Royaume Uni ; <sup>7</sup>Novo Nordisk A/S, Søborg, Danemark ; <sup>8</sup>Research Medical Center, Kansas City, MO, Etats-Unis

## Contexte

- L'augmentation du taux d'HbA<sub>1c</sub> est un facteur de risque indépendant d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC), de décès cardiovasculaire (CV) et de décès toutes causes chez les patients présentant une IC chronique symptomatique (avec ou sans diabète)<sup>1</sup>.
- Certains traitements du diabète de type 2 (DT2) ont montré un impact sur l'IC versus placebo, qu'il s'agisse pour certains d'une augmentation du risque d'hospitalisation<sup>2</sup>, alors que pour d'autres, le risque d'hospitalisation était diminué et d'autres bénéfices CV étaient observés<sup>3,4,5</sup>.
- Le liraglutide, un agoniste du récepteur au GLP-1, est une option de traitement chez les patients DT2 et a été évalué dans l'étude de sécurité cardio-vasculaire LEADER chez des patients à haut risque cardio-vasculaire, traités par liraglutide ou placebo, les deux en association à un traitement standard. Le liraglutide a réduit significativement le risque d'événements cardio-vasculaires majeurs (MACE) de 13 % versus placebo<sup>6</sup>.
- Une diminution non significative du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été observée en faveur du liraglutide sur l'ensemble de la cohorte (HR=0,87; IC 95 % = 0,73-1,05; p=0,14)<sup>6</sup>.
- Dans l'étude de phase II FIGHT qui a inclus 300 patients insuffisants cardiaques, avec une FEVG réduite et des antécédents récents d'hospitalisation pour décompensation de l'IC, le nombre de patients ayant été ré-hospitalisés pour IC était plus important dans le bras liraglutide versus placebo chez ceux ayant été traités dans les suites d'une hospitalisation pour décompensation : 63 (41 %) versus 50 (34 %) (HR=1,30; IC 95 % = 0,89-1,88; p=0,17)<sup>7</sup>.
- Dans cette analyse post-hoc de l'étude LEADER, la fréquence de survenue d'événements CV (incluant l'hospitalisation pour IC) a été analysée chez les patients traités par liraglutide ou placebo selon qu'ils avaient ou non des antécédents d'insuffisance cardiaque (classe NYHA I-III).

## Méthodes

- Dans l'étude LEADER, 9 340 patients DT2 à haut risque cardiovasculaire ont été randomisés (1 :1) pour recevoir liraglutide (jusqu'à 1,8 mg/jour) ou un placebo (plus traitement standard) et suivis pendant 3,5 à 5 ans<sup>6</sup>.
- Le critère principal était le délai depuis la randomisation et la 1<sup>ère</sup> occurrence d'un critère composite (MACE) comprenant décès d'origine CV, IDM non fatal et AVC non fatal.
- L'hospitalisation pour IC était un élément des critères secondaires pré-spécifiés suivants : un critère principal composite (MACE) élargi y ajoutant la nécessité de revascularisation coronaire, l'hospitalisation pour angor instable ou l'hospitalisation pour IC; chaque critère du critère composite élargi et la mortalité toutes causes pris séparément. Tous les événements CV et les décès ont été adjudiqués en aveugle par un comité indépendant d'adjudication.
- Les patients présentant une IC de classe NYHA IV étaient exclus<sup>6</sup>.
- Les analyses du délai jusqu'à évènement ont été réalisées grâce à un modèle de régression de Cox avec les variables de traitement et de sous-groupes (avec ou sans une IC NYHA I-III à l'inclusion) comme des facteurs fixes et prise en compte de l'interaction entre le traitement et le sous-groupe.
- Dans cette analyse, sur la totalité de l'échantillon, la fréquence des événements CV et les décès toutes causes a été évaluée chez les participants à l'étude LEADER traités par liraglutide ou placebo selon qu'ils avaient ou non des antécédents d'IC (NYHA I-III). Les antécédents d'IC et la classe NYHA étaient rapportés par les investigateurs.

## Résultats

- A l'inclusion, 18 % des patients dans chaque bras de traitement présentaient des antécédents d'IC (NYHA I-III; n=835/4668 traités par liraglutide et n=832/4672 sous placebo). Chez ces patients, environ les 3/4 dans chaque bras de traitement présentaient une IC de stade NYHA II-III (tableau 1).
- Le pourcentage de femmes avec des antécédents d'IC à l'inclusion est plus important. Ces patients avaient aussi, en moyenne, une durée plus courte d'évolution du diabète, un poids et un IMC plus élevé (tableau 1).
- Chez les patients avec antécédents d'IC, la fréquence de survenue du critère principal composite (MACE) et du critère principal élargi au cours de l'étude LEADER est de respectivement – 18,7 % et 31,2 % versus 12,9 % et 19,4 % chez les patients sans antécédents d'IC.
- Les HR estimés de MACE et de MACE élargi étaient comparables dans les différents sous-groupes d'IC.
- Aucune augmentation du risque de survenue du critère principal composite (HR [IC 95 %]: 0,81 [0,65-1,02]) ou du critère principal élargi (HR [IC 95 %]: 0,86 [0,72-1,02]), ni des différents composants pris de façon individuelle (décès CV, IDM non fatal, AVC non fatal, revascularisation coronaire et hospitalisation pour angor instable ou IV) n'a été observée avec le liraglutide versus placebo chez les patients avec antécédents d'IC (figures 1 et 2).
- Chez les patients avec antécédents d'IC, les HR estimés pour la survenue du critère principal composite (HR [IC 95%]: 0,88 [0,78-1,00]) ou du critère principal élargi (HR [IC 95%]: 0,89 [0,80-0,98]) sont en faveur du liraglutide versus placebo (figures 1 et 2).
- Chez les patients sans antécédents d'IC, le liraglutide est associé à un risque réduit de décès CV, (HR [IC 95 %]: 0,75 [0,60-0,93]), d'hospitalisation pour IC, (HR [IC 95 % CI]: 0,78 [0,61-1,00]) et de décès toutes causes (HR [IC 95%]: 0,83 [0,70-0,97]) versus placebo (figures 2 et 3).
- Aucun effet significatif du traitement n'a été observé sur les autres composants du critère principal et du critère principal élargi (IDM non fatal, AVC non fatal, revascularisation coronaire et hospitalisation pour angor instable).
- Aucune interaction statistiquement significative n'a été constatée entre le traitement et les antécédents d'IC pour le critère principal composite, le critère principal élargi, les composants de ces deux critères pris de façon individuelle ou avec la mortalité toutes causes.

**Tableau 1 : caractéristiques initiales des patients dans les deux bras randomisés de traitement et selon l'existence ou non d'antécédents d'IC à l'inclusion**

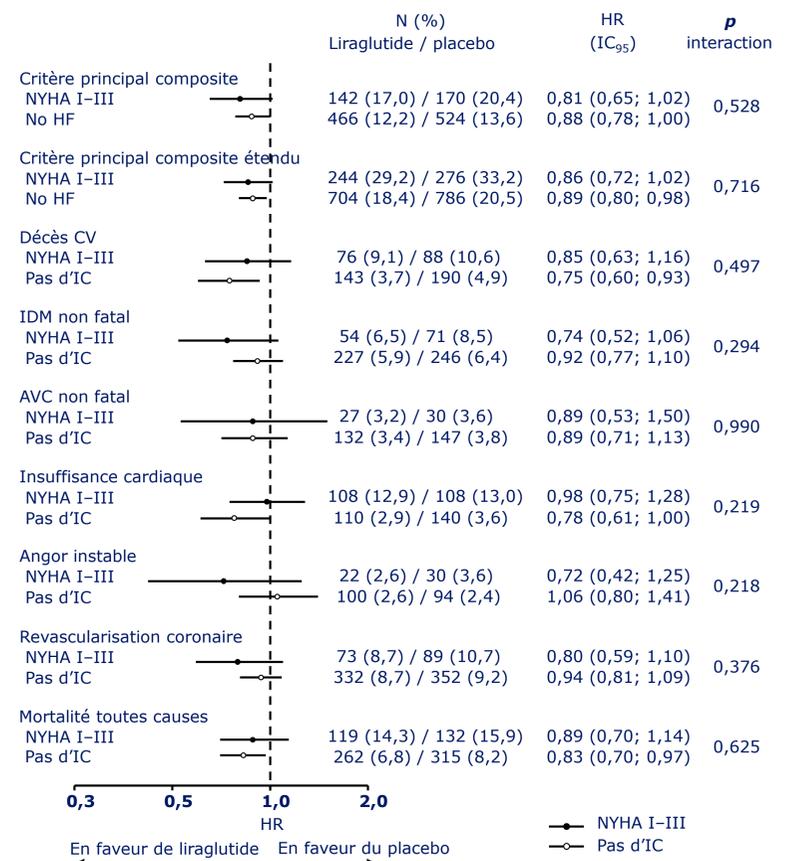
	Avec IC NYHA I-III à l'inclusion (n = 1667)		Sans IC NYHA I-III à l'inclusion (n = 7673)	
	Liraglutide (n = 835)	Placebo (n = 832)	Liraglutide (n = 3833)	Placebo (n = 3840)
Hommes, n (%)	483 (57,8)	500 (60,1)	2528 (66,0)	2492 (64,9)
Femmes, n (%)	352 (42,2)	332 (39,9)	1305 (34,0)	1348 (35,1)
Âge, années	63,5 ± 7,8	64,0 ± 7,8	64,4 ± 7,1	64,5 ± 7,1
Durée du diabète, années	11,6 ± 7,6	11,8 ± 8,1	13,0 ± 8,0	13,1 ± 8,0
HbA <sub>1c</sub> , %	8,8 ± 1,5	8,7 ± 1,5	8,7 ± 1,6	8,7 ± 1,5
ICM, kg/m <sup>2</sup>	34,2 ± 6,9	33,9 ± 6,8	32,2 ± 6,1	32,2 ± 6,1
Poids, kg	96,6 ± 22,4	95,3 ± 21,6	90,9 ± 20,8	90,8 ± 20,5
PAS, mmHg	135,1 ± 18,2	134,9 ± 18,6	136,1 ± 17,7	136,1 ± 17,5
PAD, mmHg	77,2 ± 10,6	76,9 ± 10,2	77,2 ± 10,3	77,0 ± 10,1
Fréquence cardiaque (bpm)	73,0 ± 11,4	73,1 ± 11,2	72,6 ± 11,3	72,4 ± 11,5
LDL-c, mmol/L	2,5 ± 1,0	2,5 ± 1,0	2,3 ± 0,9	2,3 ± 0,9
HDL-c, mmol/L	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3
Cholestérol total, mmol/L	4,6 ± 1,2	4,6 ± 1,3	4,4 ± 1,2	4,4 ± 1,1
TG, mmol/L	2,2 ± 1,5	2,2 ± 2,0	2,0 ± 1,4	2,0 ± 1,6
DFGe (MDRD), mL/min/1,73 m <sup>2</sup>	78,4 ± 26,7	77,8 ± 26,4	80,6 ± 27,7	81,2 ± 27,3
<b>Classe NYHA, n (%)</b>				
I	179 (21,4)	169 (20,3)	-	-
II	545 (65,3)	546 (65,6)	-	-
III	108 (12,9)	106 (12,7)	-	-
Inconnue	3 (0,4)	11 (1,3)	-	-

Ces 14 patients avec un stade NYHA non déterminé initialement ont été inclus de principe dans les groupes présentant une IC à l'inclusion. Les données présentées sont des moyennes (±SD) ou des nombres de patients (% traités par liraglutide ou placebo). Les stades NYHA IV étaient exclus de l'étude LEADER.

## Références bibliographiques

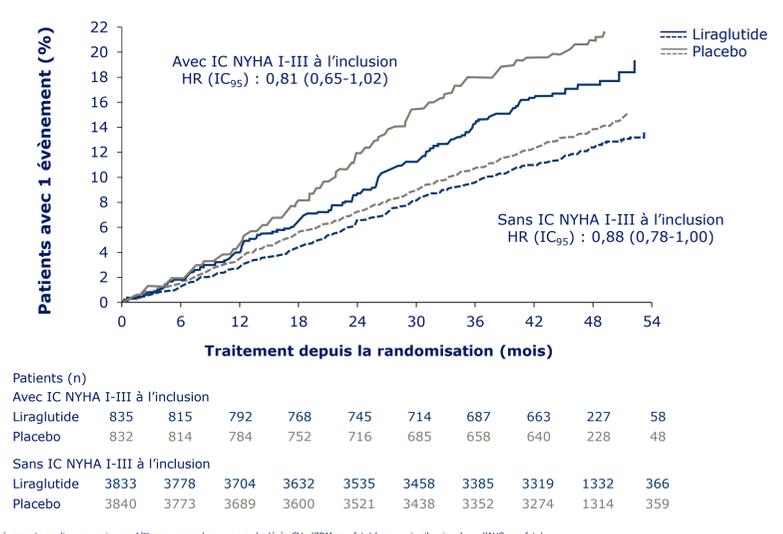
- Gerstein et al. *Arch Intern Med* 2008;168:1699-704.
- Scheen. *Diabetes Metab* 2017;43(Suppl 1):2S13-9.
- Fitchett et al. *Eur Heart J* 2017;39:363-70.
- Mahaffey et al. *Circulation* 2017;137:323-34.
- Schnell et al. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:128.
- Marso et al. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
- Margulies et al. *JAMA* 2016;316:500-8.

**Figure 1 : impact du liraglutide sur le critère principal et sur les principaux critères secondaire avec stratification selon l'existence d'une IC à l'inclusion**



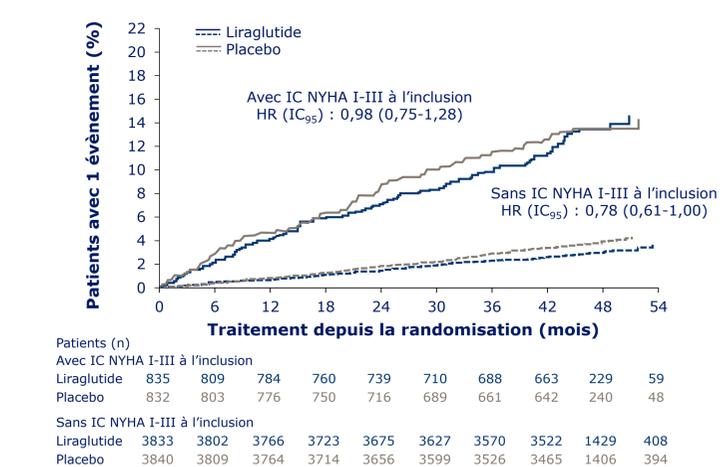
La valeur de p correspond à l'analyse statistique d'interaction entre le traitement et l'IC chronique à l'inclusion (N(%), nombre de patients avec un événement (proportion sur la totalité de la cohorte))

**Figure 2 : fréquence cumulée de survenue d'événements cardiaques majeurs confirmés selon l'existence ou non d'une IC NYHA I-III à l'inclusion et le traitement reçu**



Evénements cardiaques majeurs : 1<sup>ère</sup> occurrence de survenue de décès CV, d'IDM non fatal (y compris silencieux) ou d'AVC non fatal

**Figure 3 : fréquence cumulée de survenue d'hospitalisation confirmée pour IC selon l'existence ou non d'une IC NYHA I-III à l'inclusion et le traitement reçu**



## Conclusions :

- Aucune augmentation du risque de survenue d'événements cardiaques majeurs ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque n'a été constatée chez les patients randomisés pour recevoir du liraglutide dans l'étude LEADER et ce, que les patients présentent ou non des antécédents d'insuffisance cardiaque.
- Les ratios estimés sont en faveur du liraglutide pour le critère principal composite, le critère principal composite élargi, les décès de cause CV et les décès toutes causes que les patients aient ou non des antécédents d'insuffisance cardiaque.
- Les résultats de cette analyse *post-hoc* suggèrent que le liraglutide est une option thérapeutique envisageable chez les patients DT2 et ce, qu'ils présentent ou non des antécédents d'IC (NYHA I-III).