

# Efficacité du semaglutide versus dulaglutide en fonction du taux initial d'HbA<sub>1c</sub> dans SUSTAIN 7 – Poster N°P046

Auteurs : Bruno Guerci<sup>1</sup>; Richard E Pratley<sup>2</sup>, Juan P Frias<sup>3</sup>, Harish Kumar<sup>4</sup>, John Petrie<sup>5</sup>, Andrea Navarria<sup>6</sup>, Morten Abildlund Nielsen<sup>7</sup>, WE Schmidt<sup>8</sup>

<sup>1</sup>CHRU Nancy, Nancy, France ; <sup>2</sup>Florida Hospital Translational Research Institute, Orlando, FL, Etats-Unis; <sup>3</sup>NationalResearchInstitute, Los Angeles, CA, Etats-Unis; <sup>4</sup>Centre for Endocrinology and Diabetes, Amrita Vishwa Vidyapeetham, Kochi, Inde; <sup>5</sup>Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, Royaume-Uni; <sup>6</sup>Novo Nordisk A/S, Søborg, Danemark; <sup>7</sup>Novo Nordisk A/S, Aalborg, Danemark; <sup>8</sup>Department of Medicine I, St. Josef-Hospital, Ruhr-University Bochum, Bochum, Allemagne.

## 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)<sup>1</sup>.
- 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 insuline<sup>2-7</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)<sup>7</sup>.
  - 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>7</sup> (figure 2).

Figure 1 : schéma de l'étude SUSTAIN 7

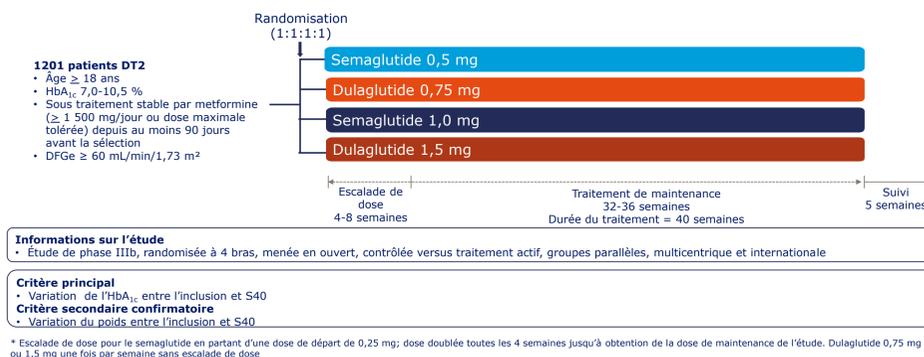
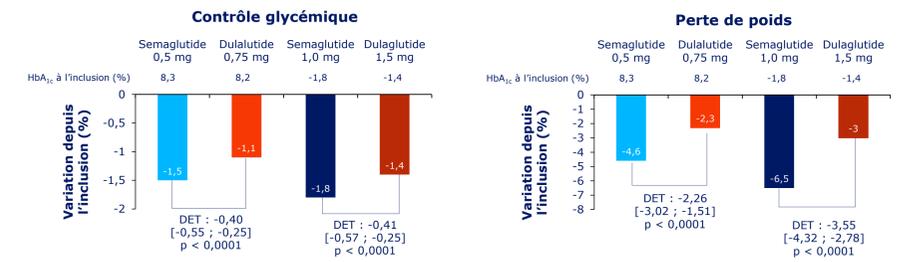


Figure 2 : SUSTAIN 7 – contrôle glycémique et perte de poids (résultats à S40)<sup>7</sup>



## Méthodes

### Analyse post-hoc

- Cette analyse *post-hoc* de SUSTAIN 7 avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du semaglutide 0,5 mg versus dulaglutide 0,75 mg et semaglutide 1,0 mg versus dulaglutide 1,5 mg administrés une fois par semaine en s.c. chez des diabétiques de type 2 en fonction du taux initial d'HbA<sub>1c</sub>.
- Les patients ont été répartis en sous groupes selon le taux initial d'HbA<sub>1c</sub> (≤ 7,5 %; > 7,5-8,0 %; > 8,0 - 8,5 %; > 8,5 - 9,0 % et > 9,0 %).
- Les paramètres suivants ont été étudiés :
  - Variation entre l'inclusion et S40 du taux d'HbA<sub>1c</sub> (%), de la GAJ (mg/dl), le profil glycémique en automesure (7 points) et le poids.
  - Les répondeurs en termes de taux d'HbA<sub>1c</sub> (≤ 6,5 %, < 7,0 %, < 8,0 %).
- 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'HbA<sub>1c</sub> 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'HbA<sub>1c</sub> initial et l'interaction du traitement avec le sous-groupe comme des facteurs fixes et le poids à l'inclusion comme covariable.

## Résultats

### Efficacité sur le contrôle glycémique et le poids

- Les principales caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion selon les sous-groupes initiaux d'HbA<sub>1c</sub> sont détaillées dans le tableau 1.
- A S40, l'amélioration de l'HbA<sub>1c</sub> (figure 3) est comparable ou en faveur du semaglutide versus dulaglutide pour tous les sous-groupes d'HbA<sub>1c</sub>.
- Les différences estimées entre les traitements sont comparables ou en faveur du semaglutide.
- Plus de patients avec un taux initial > 9 % ont atteint l'objectif cible avec le semaglutide versus dulaglutide (figure 4): HbA<sub>1c</sub> < 7 % (semaglutide 0,5 - 44 % versus dulaglutide 0,75 - 18 % - OR = 3,50; semaglutide 1,0 - 55 % versus dulaglutide 1,5 - 34 % - OR = 2,66); HbA<sub>1c</sub> < 8 % (OR respectivement à 2,15 - 64 versus 50 % et 3,62 - 88 versus 68 %).
- La variation de la GAJ entre l'inclusion et S40 est comparable ou plus importante dans les bras semaglutide en comparaison aux bras dulaglutide et ce, quel que soit le niveau initial d'HbA<sub>1c</sub> (figure 5).
- Pour le profil glycémique en automesure, la variation moyenne entre l'inclusion et S40 est comparable ou plus importante dans les bras semaglutide en comparaison aux bras dulaglutide et ce, quel que soit le niveau initial d'HbA<sub>1c</sub> (figure 6).
- Enfin, l'efficacité sur le poids est constamment plus importante avec le semaglutide et ce pour toutes les doses étudiées et quel que soit le niveau initial d'HbA<sub>1c</sub> (figure 7).

Tableau 1 : caractéristiques cliniques des patients dans l'étude SUSTAIN 7 selon les sous groupes d'HbA<sub>1c</sub>

	HbA <sub>1c</sub>					
	Tous patients	≤ 7,5 %	<7,5-8,0 %	>8,0-8,5 %	>8,5-9,0 %	>9,0 %
N	1 199	355	271	198	154	241
Âge, années	56 (10,6)	58 (10,9)	57 (10,0)	54 (10,4)	54 (10,6)	54 (10,6)
Durée du diabète	7,4 (5,7)	7,4 (5,9)	7,0 (5,5)	7,3 (5,2)	7,6 (5,5)	7,8 (6,0)
HbA <sub>1c</sub> , %	8,2 (0,9)	7,2 (0,2)	7,8 (0,1)	8,3 (0,1)	8,8 (0,1)	9,7 (0,5)
GAJ, mg/dL	175,0 (45,3)	146,7 (27,9)	164,9 (28,1)	177,3 (34,0)	185,6 (43,1)	217,4 (55,5)
Moyenne de la glycémie en automesure (7 points), mg/dl	187,5 (43,3)	159,5 (26,4)	178,1 (30,6)	185,3 (33,9)	202,0 (40,1)	229,7 (47,5)
Poids, kg	95,2 (22,6)	96,7 (22,9)	95,0 (20,4)	95,5 (23,1)	93,8 (21,5)	94,2 (24,6)

Les données présentées sont des moyennes (DS), excepté indication contraire. N = nombre de patients randomisés et ayant reçu au moins une dose du médicament de l'étude

Figure 3 : variation de l'HbA<sub>1c</sub> entre l'inclusion et S40 en fonction du niveau initial d'HbA<sub>1c</sub>

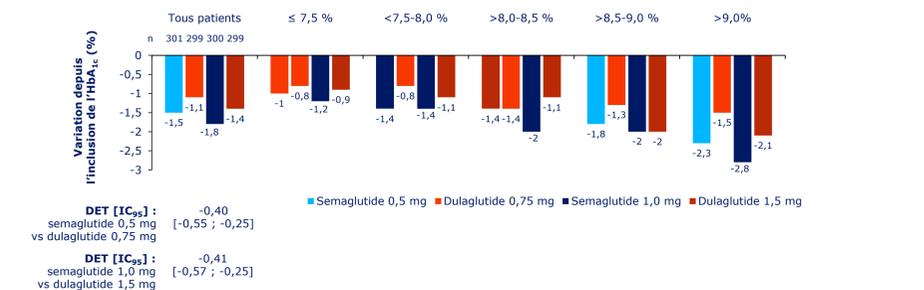


Figure 4 : atteinte des objectifs cibles d'HbA<sub>1c</sub> pour les patients avec un taux initial d'HbA<sub>1c</sub> > 9 % - résultats à S40

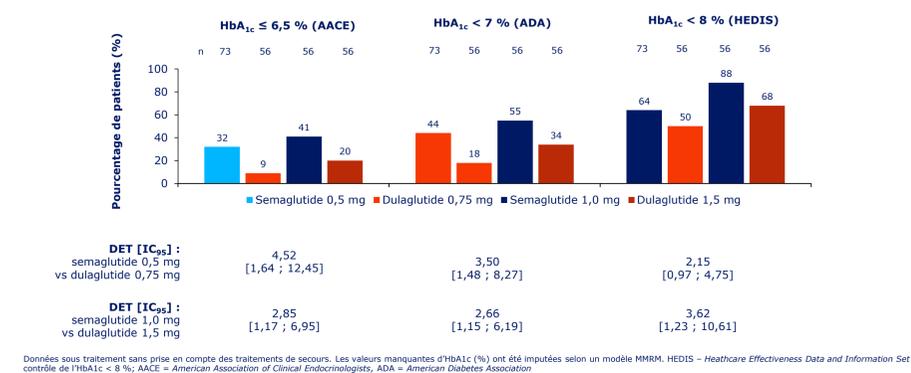


Figure 5 : variation de la GAJ entre l'inclusion et S40 en fonction du niveau initial d'HbA<sub>1c</sub>

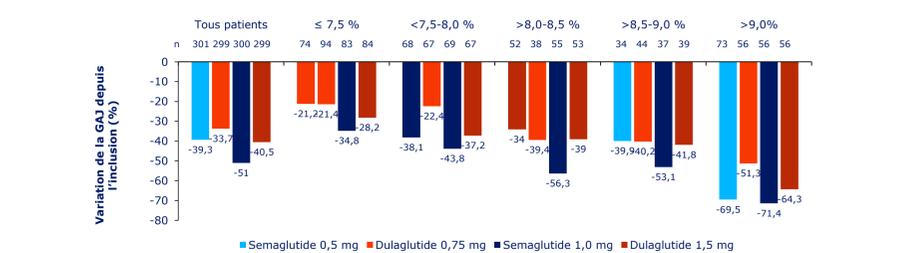


Figure 6 : variation moyenne du profil glycémique en automesure (7 points) entre l'inclusion et S40 en fonction du niveau initial d'HbA<sub>1c</sub>

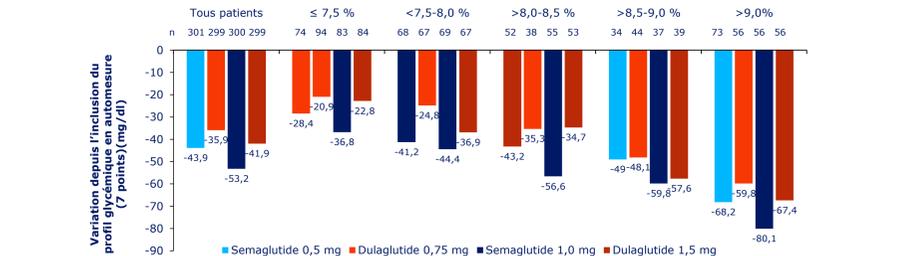
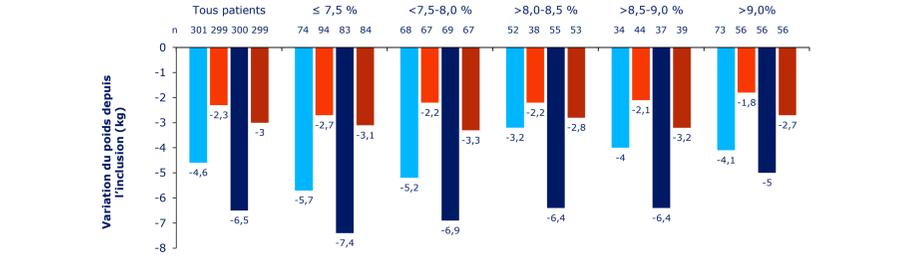


Figure 7 : variation moyenne du poids entre l'inclusion et S40 en fonction du niveau initial d'HbA<sub>1c</sub>



## Résultats

### Tolérance

- Globalement, le profil de tolérance est comparable entre le semaglutide et le dulaglutide. Cependant, le nombre de patients ayant arrêté le traitement en raison de la survenue d'effets indésirables est plus important dans les bras semaglutide en comparaison aux bras dulaglutide (tableau 2).
- Moins d'effets indésirables gastro-intestinaux ont été observés avec la faible dose de dulaglutide (0,75 mg) en comparaison aux autres bras de traitement.

Tableau 2 : profil de tolérance

	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	%	N	%	N	%	N	%
Tous effets indésirables (EI)	204	67,8	186	62,2	207	69,0	221	73,9
EI sévères	17	5,6	24	8,0	23	7,7	22	7,4
EI ayant entraîné l'arrêt prématuré de l'administration du traitement	24	8,0	14	4,7	29	9,7	20	6,7
EI gastro-intestinaux	129	42,9	100	33,4	133	44,3	143	47,8
Hypoglycémies sévères ou symptomatiques confirmées*	2	0,7	3	1,0	5	1,7	5	1,7

\* Glycémie < 3,1 mmol/l (56 mg/dl). MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) version 19.1. La période sous traitement est définie par la période d'observation depuis l'administration de la 1<sup>ère</sup> dose jusqu'au 42<sup>ème</sup> jour suivant l'administration de la dernière dose du médicament de l'étude, la visite de fin d'étude ou la date de retrait de l'étude (1<sup>er</sup> de ces événements survenant en premier). Les événements étaient considérés comme des événements survenant sous traitement. N = nombre de patients ayant présenté au moins 1 événement. % = pourcentage de patients ayant présenté au moins 1 événement

## Discussions

- 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>2-7</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>7</sup>.
- Cette analyse *post-hoc* de SUSTAIN 7 montre que les réductions de l'HbA<sub>1c</sub> et du poids depuis l'inclusion sont en général plus importantes sous semaglutide versus dulaglutide quelque soit le taux initial d'HbA<sub>1c</sub>. Le pourcentage de patients ayant atteint les objectifs cibles d'HbA<sub>1c</sub> chez les patients avec un taux initial élevé (> 9 %) est constamment plus important sous semaglutide.
- 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

- 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.
- Ahmam 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/jc.2018-00070. [Epub ahead of print].
- Pratley RE et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:275-86.

## Conclusions :

- Dans l'étude SUSTAIN 7, quel que soit le taux initial d'HbA<sub>1c</sub>, le traitement par semaglutide a permis d'obtenir des diminutions comparables ou plus importantes du taux d'HbA<sub>1c</sub> et du poids versus dulaglutide.