

Traitement du diabète de type 2 en 2019 : un même rapport coût-bénéfices ?

Le point de vue du diabétologue

Michel P. Hermans

Type 2 diabetes management in 2019: the same cost-efficiency ratio? The diabetologist's perspective

The results of 14 prospective randomized clinical trials designed to verify the macrovascular safety of various classes of anti-hyperglycemic agents in T2DM, such as DPP4-inhibitors, SGLT2-inhibitors, and GLP-1 receptor agonists, have confirmed their safety for use in all studies; for some molecules, such as empagliflozine, canagliflozine, dapagliflozine, liraglutide, semaglutide, albiglutide and dulaglutide, the data revealed a beneficial pleiotropic effect on the primary endpoint, usually consisting of a composite of CV death, non-fatal infarction, and non-fatal stroke.

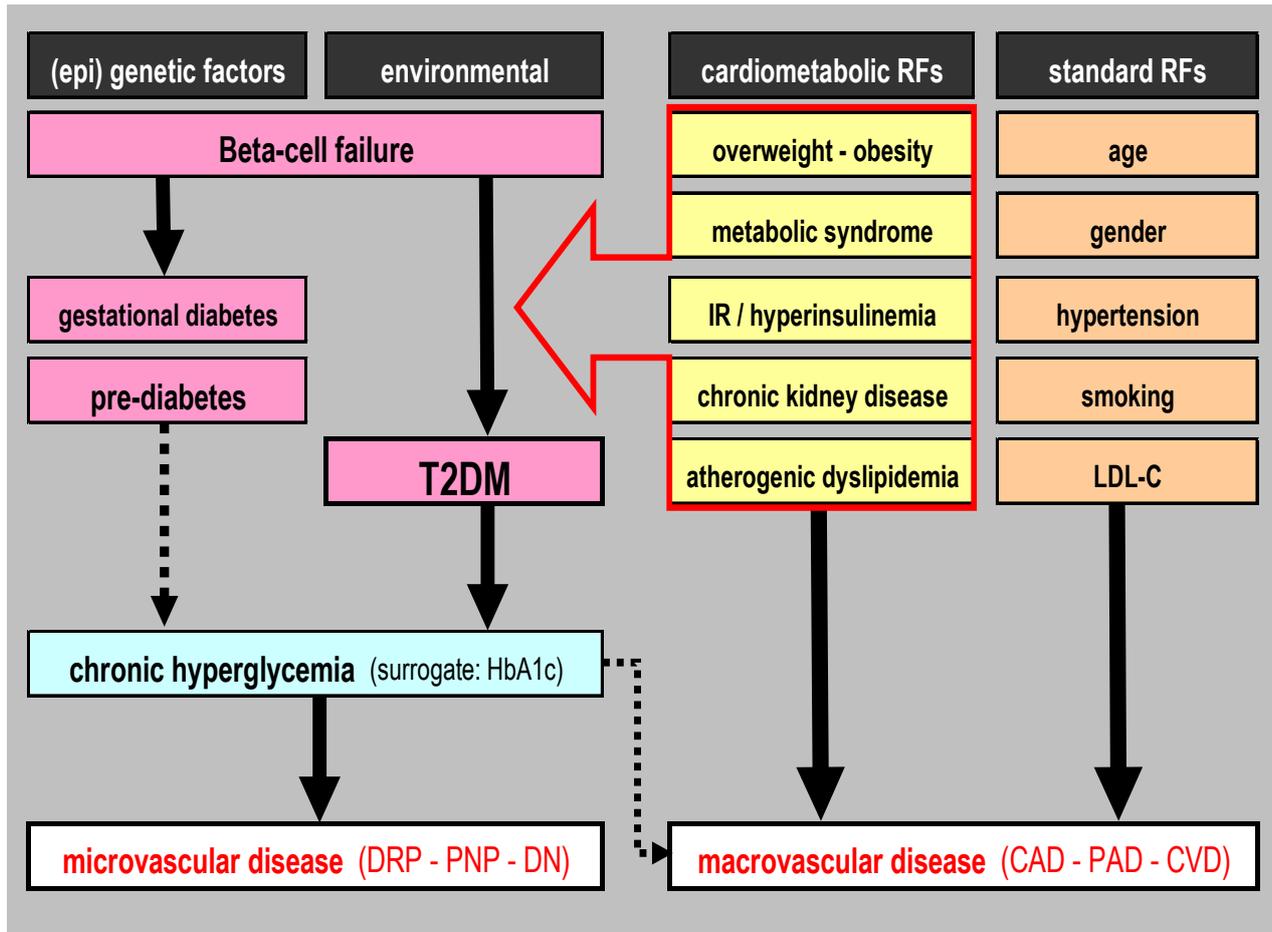
KEY WORDS

Type 2 diabetes macroangiopathy, microangiopathy, safety; cardiovascular, anti-hyperglycemic agents

Les résultats de 14 essais cliniques prospectifs randomisés destinés à vérifier l'innocuité cardiovasculaire (CV) au niveau des grands vaisseaux de diverses classes d'agents anti-hyperglycémiques du DT2 (DPP4-inhibiteurs, SGLT2-inhibiteurs, et agonistes du récepteur au GLP-1) ont confirmé leur sécurité d'utilisation (ensemble des études), et pour certaines molécules (empagliflozine, canagliflozine, dapagliflozine, liraglutide, semaglutide, albiglutide et dulaglutide) elles ont montré un effet pléiotropique bénéfique sur le critère d'évaluation principal, constitué habituellement d'un composite de décès CV, d'infarctus non-fatal et d'accident cérébrovasculaire non-fatal.

Le diabète de type 2 (DT2) procède d'une physiopathologie complexe, combinant un déficit de sécrétion beta avec hyperglycémie progressive à des anomalies cardiométaboliques habituellement associées à l'obésité sarcopénique, à la résistance à l'insuline, à l'hyperinsulinémie, et aux différentes manifestations phénotypiques du syndrome métabolique, notamment l'hypertension artérielle et la dyslipidémie athérogène (Figure 1). Ces anomalies accélèrent la survenue d'athéromatose des grands vaisseaux par accumulation de cholestérol au sein des plaques pariétales, et augmentent considérablement le risque cardiovasculaire (CV) indépendamment de l'hyperglycémie et de son contrôle. Dans le DT2, le risque résiduel macrovasculaire représente un défi majeur, et les nouvelles classes thérapeutiques anti-hyperglycémiques doivent démontrer leur innocuité d'utilisation au plan macrovasculaire.

FIGURE 1.



Cette sécurité CV des « anti-diabétiques » oraux (OAD) et des agonistes injectables du récepteur au *glucagon-like peptide 1* (GLP-1 RA) destinés à contrôler l'hyperglycémie dans le DT2 est désormais largement documentée, en particulier pour les nouvelles classes de molécules commercialisées au cours des deux dernières décennies. Ceci résulte notamment des grandes études prospectives randomisées et contrôlées, requises par la *Food and Drug Administration* (FDA) des Etats-Unis d'Amérique, devant démontrer leur innocuité CV pour pouvoir accéder (ou demeurer) à la commercialisation sur le marché US.

Pour comparer les caractéristiques à l'inclusion et les résultats des essais cliniques prospectifs randomisés menés à terme et dont le but était d'établir la sécurité cardiovasculaire (CV) de différentes médications anti-hyperglycémiques déjà disponibles ou en développement, à la requête de la FDA, il est nécessaire d'effectuer une analyse comparative de 14 essais cliniques dont les résultats sur le critère d'évaluation principal de survenue de *major CV event* (MACE) sont disponibles (ou déjà annoncés positifs) concernant (i) des dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibiteurs (n=4); (ii) des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2-I) (n=3); et (iii) des GLP-1 RA (n=7) [1-14]. L'objectif primaire de ces études était de déterminer l'incidence de survenue d'un critère composite CV (décès d'origine CV; infarctus myocardique non-fatal; et accident cérébro-vasculaire non-fatal) dans des cohortes

traitées par agents anti-hyperglycémiques par rapport à un placebo.

La Figure 2 résume le nombre et les principales caractéristiques des patient(e)s inclus dans ces 14 études. Ces études comportaient majoritairement des patients de sexe masculin, avec une fraction (ou l'ensemble) des patient(e)s en prévention CV secondaire (PS) à l'inclusion, dont 2 essais réalisés chez des patient(e)s après syndrome coronarien aigu (SCA). Le pourcentage de patient(e)s à l'inclusion présentant une insuffisance cardiaque et/ou une diminution de la fonction rénale est également repris dans la Figure 2.

Huit études ont montré une sécurité CV sans bénéfice additionnel sur le critère d'évaluation principale composite de décès CV, d'infarctus myocardique non fatal et d'accident cérébrovasculaire non fatal:

- **SAVOR** (saxagliptine; n=16492; 79%PS);
- **EXAMINE** (alogliptine; n=5380; 100% post-SCA);
- **TECOS** (sitagliptine; n=14671; 100%PS);
- **CARMELINA** (linagliptine; n=6979; 58%PS);
- **DECLARE** (dapagliflozine; n=17160; 41%PS);
- **ELIXA** (lixisenatide; n=6068; 100% post-SCA);
- **EXSCCEL** (exenatide; n=14752; 73%PS);
- **PIONEER 6** (semaglutide oral; n=3183; 85%PS).

FIGURE 2.

	SAVOR	EXAMINE	TECOS	CARMELINA	EMPA-REG	CANVAS	DECLARE
	saxagliptine	alogliptine	sitagliptine	linagliptine	empagliflozine	canagliflozine	dapagliflozine
n patients	16492	5380	14671	6979	7020	10142	17160
follow up (median; yrs)	2.1	1.5	3.0	2.2	3.1	2.4	4.2
age (yrs)	65	61	66	66	63	63	64
diabetes duration (yrs)	10.3	7.2	11.6	15	>10	14	11
male gender (%)	67	68	71	62	71	64	63
HbA1c (%)	8.0	8.0	7.2	7.9	8.1	8.2	8.3
established CVD	79%	100%	100%	58%	100%	66%	41%
established HF	13%	28%	18%	27%	10%	14%	10%
eGFR < 50-60 ml/min/1.73m ²	16%	30%	10%	53%	26%	20%	7%

	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	EXSCEL	HARMONY	REWIND	PIONEER 6
	lixisenatide	liraglutide	semaglutide 1/wk	exenatide 1/wk	albiglutide 1/wk	dulaglutide 1/wk	oral semaglutide
n patients	6068	9340	3297	14752	9463	9901	3183
follow up (median; yrs)	2.1	3.8	2.1	3.2	1.6	> 5	1.3
age (yrs)	60	64	65	63	64	66	66
diabetes duration (yrs)	9	13	14	>10	14	10	15
male gender (%)	69	64	61	62	70	54	68
HbA1c (%)	7.7	8.7	8.7	8.0	8.8	7.3	8.2
established CVD	100%	82%	72%	73%	100%	31%	85%
established HF	22%	14%	24%	16%	20%	9%	NA
eGFR < 50-60 ml/min/1.73m ²	NA	24%	29%	21%	23%	22%	27%

Sept études ont montré une sécurité CV mais avec bénéfice CV ajouté, ce dernier portant sur le critère d'évaluation principal composite:

- **EMPA-REG** (empagliflozine; n=7020; 100%PS);
- **CANVAS** (canagliflozine; n=10142; 66%PS);
- **LEADER** (liraglutide; n=9340; 82%PS);
- **SUSTAIN-6** (semaglutide injectable; n=3297; 72%PS);
- **HARMONY** (albiglutide; n=9463; 100%PS);
- **REWIND** (dulaglutide; n=9901; 31%PS);
- **DECLARE** (dapagliflozine) a montré un bénéfice sur un *co-critère primaire d'évaluation principal* composite incluant la décompensation cardiaque, médié essentiellement par un effet bénéfique sur la décompensation cardiaque, sans atteindre la signification statistique pour le co-critère utilisé dans les autres essais cliniques comme critère principal composite [décès CV + infarctus myocardique non fatal + accident cérébrovasculaire non fatal].

On dispose donc pour les nouvelles classes d'ADO non-hypoglycémiantes de données convergentes établissant leur sécurité CV à long terme (DPP-IV-inhibiteurs et SGLT2-I), qui peut être associée à un bénéfice CV dans le cas des SGLT2-I, soit pour les patients en prévention CV secondaire et/ou dans le cadre de la décompensation cardiaque.

On dispose ainsi également pour les nouvelles molécules de la classe des GLP-1 RA de données établissant leur sécurité CV à long terme (lixisenatide; exenatide; semaglutide [oral et injectable]; liraglutide; albiglutide; dulaglutide), associé pour 4 molécules seulement à un bénéfice CV (liraglutide; semaglutide [injectable]; albiglutide; dulaglutide).

Dans le cadre des SGLT2-I, l'examen des données disponibles suggère à l'évidence un effet de classe (dépendant dans son intensité du risque CV et de la proportion de patients en PS à l'inclusion) pour le bénéfice CV, l'amélioration de la décompensation cardiaque, et les effets rénoprotecteurs, ces derniers comportant à la fois une action anti-protéinurique et un effet de préservation de la filtration glomérulaire (Figure 3).

La décompensation cardiaque, avec fraction d'éjection conservée ou non, est une co-morbidité fréquente et sous-diagnostiquée du DT2. Il ne fait aucun doute que les résultats récents des essais cliniques sur les SGLT2-I justifient une recherche plus proactive de la présence de cette pathologie dans les prochaines années, puisque l'on dispose à l'évidence d'une nouvelle approche pharmacologique à ajouter à l'arsenal thérapeutique classique.

FIGURE 3.

	EMPA-REG	CANVAS	DECLARE
	empagliflozine	canagliflozine	dapagliflozine
n patients	7020	10142	17160
follow up (median; yrs)	3.1	2.4	4.2
age (yrs)	63	63	64
diabetes duration (yrs)	>10	14	11
male gender (%)	71	64	63
HbA1c (%)	8.1	8.2	8.3
established CVD	100%	66%	41%
established HF	10%	14%	10%
eGFR < 50-60 ml/min/1.73m²	26%	20%	7%
MACE - all	⊕⊕	⊕⊕	⊕
MACE - PP		~	~
MACE - SP	⊕⊕	⊕⊕	⊕
all-cause death - all	⊕⊕⊕	⊕⊕	⊕
all-cause death - PP		⊕⊕⊕	⊕
all-cause death - SP	⊕⊕⊕	⊕⊕	⊕

CONCLUSION

Les classes récentes d'agents destinés à contrôler l'hyperglycémie dans le DT2 sont sûres en terme d'utilisation, avec une neutralité CV pour la classe des DPP4-inhibiteurs, et un bénéfice CV additionnel observé pour les trois représentants de la classe des SGLT2-inhibiteurs actuellement investigués, et également un bénéfice CV additionnel observé pour certaines molécules de la classe des agonistes du récepteur du GLP-1. Ces données récentes ont mené à revoir les recommandations de sélection des différents traitements anti-hyperglycémiques dans le DT2 pour prendre en compte, pour la classe des SGLT2-I et de certains GLP-1 RA, du profil CV des patients, y compris la décompensation cardiaque et le status cardio-rénal [15].

RÉFÉRENCES

1. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, *et al.*; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644-657.
2. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, *et al.*; CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 Nov 9. doi: 10.1001/jama.2018.18269. [Epub ahead of print].
3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, *et al.*; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347-357.
4. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, *et al.*; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373:2247-57.
5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, *et al.*; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-28.
6. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, *et al.*; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:1327-35.
7. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, *et al.*; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:1228-1239.
8. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, *et al.*; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392:1519-1529.
9. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, *et al.*; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-22.
10. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, *et al.*; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-1844.
11. Bain SC, Mosenzon O, Arechavaleta R, Bogdański P, Comlekci A, Consoli A, *et al.* Cardiovascular safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: Rationale, design and patient baseline characteristics for the PIONEER 6 trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018; Oct 4. doi: 10.1111/dom.13553.
12. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, *et al.*; REWIND Trial Investigators. Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:42-49.
13. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, *et al.*; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369:1317-26.
14. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, *et al.*; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:232-42.
15. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, *et al.* Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41:2669-2701.

CORRESPONDANCE

Pr. MICHEL P. HERMANS

Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Endocrinologie et Nutrition
Avenue Hippocrate 10, route 690,
B-1200 Brussels (Belgium)
Tél : +32 (0)2 764 54 75
michel.hermans@uclouvain.be