

35^e Congrès annuel de la European Society of Cardiology (ESC)

Les deux premiers essais multinationaux d'envergure confirment l'innocuité des inhibiteurs de la DPP-4 dans le traitement du diabète

Amsterdam - L'innocuité cardiovasculaire (CV) a été confirmée dans les deux premières études parmi de nombreuses études multinationales portant sur les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Quatre essais ont été entrepris à la suite d'une recommandation de la FDA (*Food and Drug Administration*), émise en 2008, exigeant des preuves de l'innocuité CV de tout nouvel antihyperglycémiant. L'innocuité CV chez les patients atteints d'une maladie CV à haut risque était le principal critère d'évaluation, même si le signal de sécurité obtenu lors d'analyses post hoc de précédentes études groupées de Phase 3 avait été encourageant. Les deux essais présentés au 35^e Congrès annuel de la European Society of Cardiology (ESC) offrent la première validation de l'innocuité CV des inhibiteurs de la DPP-4. Deux essais supplémentaires sont actuellement en cours. À la fin de ces quatre essais, une multitude de données seront disponibles à partir desquelles il sera possible de juger à la fois de l'innocuité CV, qui est le premier critère d'évaluation de chacun des essais, ainsi que de la tolérabilité générale de cette classe de médicaments.

SAVOR-TIMI 53 et EXAMINE

Les deux essais d'envergure, multicentriques, comparatifs avec placebo, examinant l'innocuité cardiovasculaire (CV) des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) ont été parmi les essais récents les plus surveillés au 35^e Congrès annuel de la European Society of Cardiology (ESC). L'essai SAVOR-TIMI 53 a évalué la saxagliptine chez 16 492 patients atteints de diabète de type 2 (DT2) et présentant des antécédents de risque élevé de maladie CV, ou simplement des patients présentant un risque élevé de maladie CV. L'essai EXAMINE a évalué 5380 patients atteints de DT2 ayant reçu un diagnostic de syndrome coronarien aigu (SCA), au cours des 90 jours précédant leur admission à l'étude. L'essai a démontré la non-infériorité au niveau du principal critère d'évaluation d'innocuité CV, en comparaison du placebo, pour le critère composé de décès de causes CV, d'infarctus du myocarde (IM) non fatal ou d'AVC non fatal. Les deux essais ont répondu à leur premier critère d'évaluation.

« Combinée à la norme de soins habituelle (dans la prise en charge du DT2 et du risque CV), la saxagliptine, n'a ni réduit, ni augmenté le risque du principal critère d'évaluation composé », a déclaré le Dr Deepak Bhatt, du *Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School*, de Boston, au Massachusetts. « Les données sont conformes au mandat du FDA (*Food and Drug Administration*). »

Le mandat se rapporte à la décision de la FDA d'exiger une démonstration de l'innocuité CV de tout nouveau médicament dans le traitement du DT2. Ce mandat a

été créé il y a plusieurs années après que des éléments probants aient indiqué que la rosiglitazone avait été associée à un effet indésirable dans l'évolution de la maladie CV. D'importants essais ont alors été entrepris pour chacun des inhibiteurs de la DPP-4 : sitagliptine, saxagliptine, linagliptine, et alogliptine. Même si leur intention était similaire, chacun des essais a été conçu de façon légèrement différente et a recruté des patients atteints de DT2 à des niveaux de risque CV différents. L'essai SAVOR-TIMI 53, portant sur la saxagliptine, et l'essai EXAMINE, portant sur l'alogliptine, sont maintenant terminés. L'essai TECOS, portant sur la sitagliptine, doit être terminé en décembre 2014. L'essai CAROLINA, portant sur la linagliptine, doit être terminé en 2018.

Fidèles aux définitions de la FDA, les critères d'évaluation des essais visant à valider la non-infériorité par rapport au placebo de l'innocuité CV étaient semblables. Cependant, chaque essai sur les DPP-4 a également été conçu pour être en mesure d'évaluer la supériorité par rapport au placebo dans la réduction du risque CV, une fois établie la non-infériorité. Ce critère a été ajouté en raison du signal d'une possible protection CV à partir des données cliniques et expérimentales, particulièrement en ce qui a trait à une méta-analyse combinée post hoc d'essais comparatifs aléatoires d'une durée d'au moins 6 mois. Dans cette analyse de 18 essais comprenant plus de 8544 patients, les inhibiteurs de la DPP-4 ont été associés à une réduction de 52 % (IC à 95 % : de 0,31-0,75; $p = 0,001$) en comparaison du placebo en ce qui concerne le risque d'un événement CV indésirable (Patil HR et coll. *Am J Cardiol* 2012;110:826-33).

Innocuité et protection cardiovasculaire

Ces données et d'autres ont mené à des interrogations sur les essais portant sur l'innocuité, mandatés par le

Les essais sur l'innocuité mandatés par le FDA pourraient fournir l'occasion de démontrer une éventuelle réduction du risque au-delà de l'objectif immédiat qui est la confirmation de l'innocuité cardiovasculaire.

FDA, qui pourraient fournir l'occasion de démontrer une éventuelle réduction du risque au-delà de l'objectif immédiat qui est la confirmation de l'innocuité CV. Au congrès de cette année de la ESC, les principaux investigateurs des essais SAVOR-TIMI 53 et EXAMINE, de même que les participants invités à la discussion de la ESC, ont caractérisé le principal critère d'évaluation

de l'innocuité CV comme étant rassurant. Cependant, ils ont estimé que l'absence d'éléments probants de protection CV dans ces deux premiers essais était décevante. En raison du signal antérieur exprimant un avantage, plusieurs conférenciers se sont interrogés sur les raisons de l'absence de protection CV, puis, à la suite de ces interrogations, ils ont estimé que les données de ces études n'écartaient pas la possibilité d'une démonstration de cette protection lors d'études à venir.

« Ces données apportent un message positif sur l'innocuité CV, mais nous devons obtenir plus de données avant d'affirmer qu'il n'y a aucun avantage CV. Il est possible qu'un suivi de 2 ans n'ait pas été suffisant pour percevoir une différence », a commenté le Dr Michel Komajda, Chef du département de cardiologie de l'hôpital Pitié-Salpêtrière, de Paris, en France. Les remarques du Dr Komajda, participant invité de la ESC pour l'essai SAVOR-TIMI 53, ont trouvé un écho chez le Dr Eugene Braunwald du *Brigham and Women's Hospital*, de Boston, au Massachusetts, participant invité de la ESC pour l'essai EXAMINE. Laissant entendre que des problèmes de conception auraient pu empêcher la démonstration d'une protection CV, il a indiqué que l'échec initial de l'établissement d'une preuve de protection CV le surprenait, étant donné que les attentes d'une réduction des risques CV s'appuyaient sur « une grande quantité de données en recherche fondamentale ».

L'utilité d'un plus grand nombre de données

Malgré leurs objectifs similaires, chacun des essais sur les DPP-4 méritait une évaluation indépendante, non seulement en raison de différences possibles entre les médicaments, mais du fait de différences essentielles chez les populations de patients à risque recrutés pour les essais et de la possibilité de démontrer ces différences pendant les périodes de suivi.

Le fait que le prochain essai sur les inhibiteurs de la DPP-4 portera sur une comparaison entre SAVOR-TIMI 53 et TECOS en est une excellente illustration.

À la différence d'EXAMINE, qui exigeait que le patient ait souffert d'un SCA au cours des 90 jours précédant l'admission à l'étude, SAVOR-TIMI 53 et TECOS ont inscrit des populations de patients à haut risque ressemblant davantage à celles que l'on retrouve couramment en pratique clinique, mais qui comportaient d'importantes différences entre elles. Dans l'essai SAVOR-TIMI 53, on exigeait que les patients soient âgés de 40 ans ou plus et qu'ils aient des antécédents de maladie CV ou qu'ils présentent de nombreux facteurs de risque. Dans l'essai TECOS, on exigeait que les patients soient âgés de 50 ans ou plus et qu'ils présentent une manifestation clinique de la maladie, comme un IM antérieur, une preuve angiographique de sténose, ou une maladie artérielle périphérique. TECOS, ayant inscrit environ 14 000 patients, représente un essai d'envergure, tout comme SAVOR-TIMI 53, mais il a commencé plus tôt et se terminera plus tard, donc le suivi moyen sera plus long. Dans l'essai SAVOR-TIMI 53, on a relevé 1040 événements. Dans l'essai TECOS, on a relevé 1300 événements. Dans les deux essais, SAVOR-TIMI 53 et EXAMINE, on a observé une plus grande maîtrise de la glycémie dans le bras expérimental. TECOS est conçu pour fournir une équipose de la glycémie entre les deux bras, éliminant ainsi une variable pouvant brouiller les résultats.

L'essai CAROLINA, qui sera le dernier essai sur l'innocuité des DPP-4 à être terminé, a recruté 6000 patients de 40 ans ou plus dont la maladie CV est établie ou qui souffrent de diabète avec atteinte des organes cibles. À la différence des autres études comparatives avec placebo sur l'innocuité CV, les patients de l'essai CAROLINA seront distribués de façon aléatoire vers l'étude sur les inhibiteurs de la DPP-4 ou vers le glimépiride, un sulfonylurée.

Sur la base des deux essais sur l'inhibiteur de la DPP-4 terminés à ce jour, l'innocuité de cette classe de médicament semble établie. À la fin de la période de suivi de 2,1 ans, la saxagliptine, dans l'essai SAVOR-TIMI 53, était tout à fait neutre en ce qui a trait au critère d'évaluation composé, avec un taux de risque (TR) de 1,00 (IC de 95 % : de 0,89-1,12; $p < 0,001$ pour la non-infériorité par rapport au placebo). Cependant, on n'a observé aucune preuve de supériorité ($p = 0,99$) pour le critère d'évaluation composé ou pour tout événement analysé séparément, à l'exception de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque qui a augmenté dans le groupe de la saxagliptine (TR de 1,27; $p = 0,007$). Le Dr Bhatt a

Ces données présentent un message positif de l'innocuité cardiovasculaire, mais nous devons obtenir plus de données avant d'affirmer qu'il n'y a aucun avantage cardiovasculaire. Il est possible qu'un suivi de 2 ans n'ait pas été suffisant pour percevoir une différence.

indiqué que le risque se concentrait chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque (Figure 1). TECOS nous renseignera plus en profondeur sur ce sujet, puisque le délai jusqu'à l'insuffisance cardiaque congestive constitue un critère d'évaluation secondaire.

Dans l'essai EXAMINE, pour lequel on a recruté une population à plus haut risque et suivi les patients pendant une courte période, les résultats sont semblables. Le TR pour la non-infériorité a été de 0,96 ($p < ,001$) (Figure 2). Même si le taux du principal événement combiné était légèrement inférieur avec l'alogliptine qu'avec le placebo (11,3 % vs 11,8 %), il n'y a aucune preuve significative ($p = 0,32$) de supériorité de la protection CV. Ni un critère d'évaluation secondaire composé élargi, ni des événements individuels compris dans le critère primaire n'ont démontré de différences significatives entre l'alogliptine et le placebo. On n'a observé aucune différence dans les taux d'insuffisance cardiaque au cours de cette étude.

Dans les deux études, la mesure de la glycémie, comme indiquée par l'HbA_{1c}, était meilleure de façon importante chez les patients aléatoirement distribués vers l'inhibiteur de la DPP-4 en comparaison du placebo, même si les protocoles permettaient un ajustement aux traitements antidiabétiques de base. Il est remarquable qu'une grande proportion de patients dans les deux études, dont plus de 45 % des patients de l'étude EXAMINE, ait été traitée par un sulfonyleurée, déjà associé à une augmentation du risque d'AVC dans une récente méta-analyse (Monami M et coll., *Diabetes Obes Metab*, 17 avril 2013 [publicité en ligne avant impression]). Tout comme lors des traitements de réduction du risque CV, les patients participant à

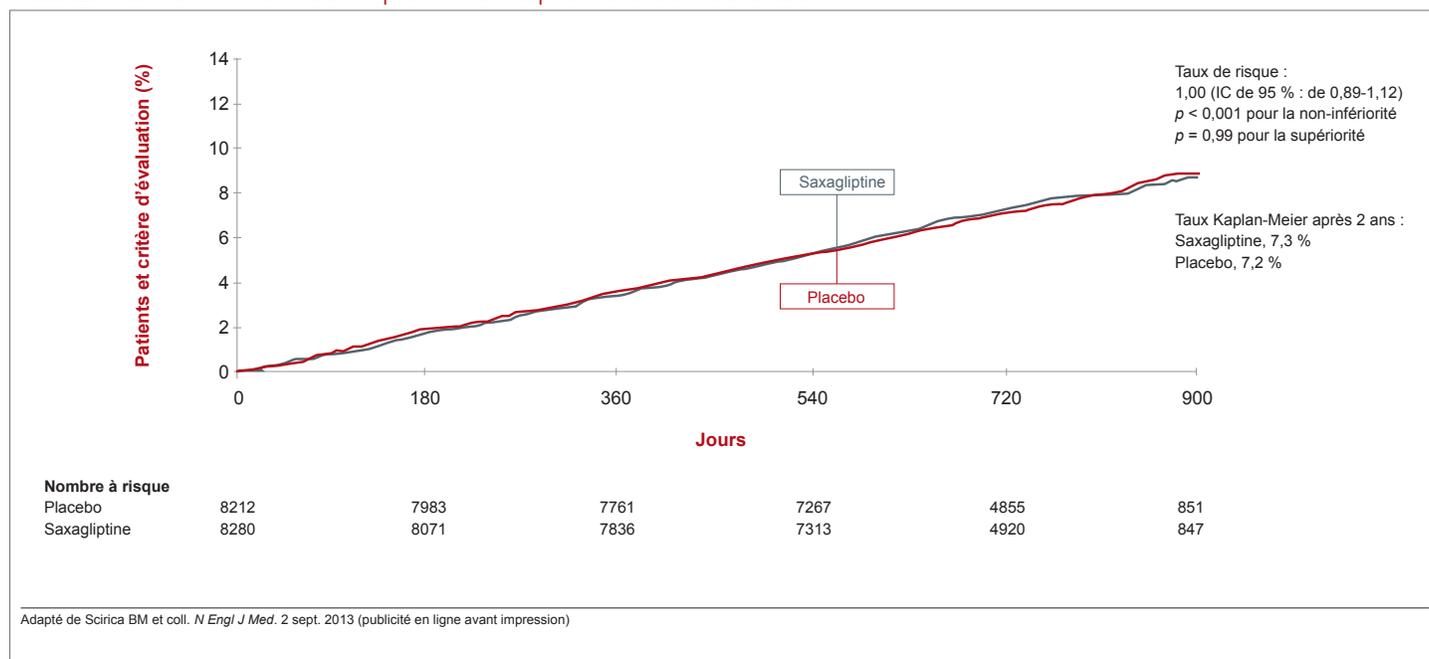
l'essai EXAMINE, possiblement parce qu'ils reflétaient population à plus haut risque, étaient plus susceptibles que ceux de l'essai SAVOR-TIMI 53 de prendre de l'aspirine (90 % par rapport à 75 %), des statines (90 % par rapport à 78 %) ou des bêtabloquants (82 % par rapport à 62 %).

Dans la présentation des résultats de SAVOR-TIMI 53 et d'EXAMINE, les principaux investigateurs et les participants invités à la ESC ont chacun commenté l'absence de tout signal d'augmentation d'un risque de pancréatite. On s'est interrogé quant au risque possible que cet événement découle d'une série d'études de cas, mais ces deux essais d'envergure réduisent de façon importante la possibilité que les inhibiteurs de la DPP-4 soient associés à cet événement indésirable.

Les essais continus feront augmenter les éléments de preuve concernant la classe des inhibiteurs de la DPP-4

L'essai TECOS, portant sur la sitagliptine et l'essai CAROLINA, portant sur la linagliptine, apporteront davantage de réponses et de preuves sur l'innocuité à long terme de la classe des inhibiteurs de la DPP-4. Mais les éléments probants, soutenant que les inhibiteurs de la DPP-4 n'augmentent pas le risque CV, sont de nouveaux renseignements importants, surtout maintenant que nous connaissons de plus en plus les multiples désavantages des sulfonyleurées, que l'on soupçonne de contribuer à la progression de la maladie. Comme substitut aux sulfonyleurées, en association thérapeutique avec la metformine, les inhibiteurs de la DPP-4 sont intéressants parce qu'ils offrent un risque relativement faible d'hypoglycémie, qu'ils ne sont pas associés à une prise pondérale et qu'ils sont bien tolérés.

FIGURE 1 | SAVOR-TIMI 53: Taux Kaplan-Meier du premier critère d'évaluation

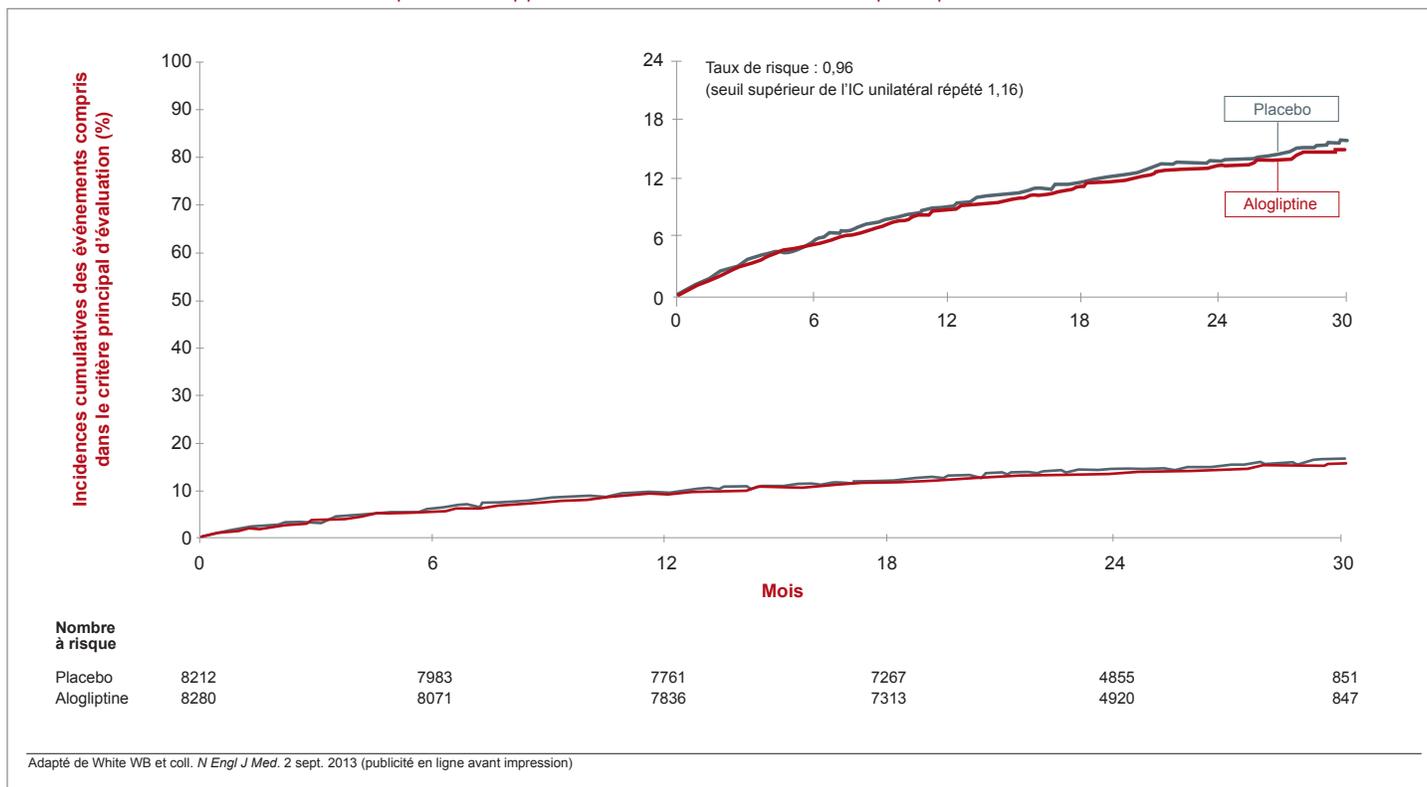


Conclusion

Parmi les quatre essais d'envergure sur l'innocuité CV des inhibiteurs de la DPP-4, les deux premiers, SAVOR-TIMI 53, portant sur la saxagliptine et EXAMINE, portant sur l'alogliptine, ont prouvé, au moyen de données robustes et rassurantes, que les inhibiteurs de la DPP-4 n'augmentaient pas le risque CV. Nous nous penchons maintenant sur TECOS, un

essai portant sur la sitagliptine devant être terminé en 2014, et CAROLINA, devant être terminé en 2018. Ensemble, ces études offriront une multitude d'éléments probants sur l'innocuité CV de toutes les classes d'antidiabétiques et seront d'une grande assistance dans les décisions thérapeutiques de maîtrise de la glycémie à long terme chez les patients souffrant de diabète de type 2. ●

FIGURE 2 | EXAMINE : Délai avant la première apparition d'un critère d'évaluation principal



NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2013. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MC}