Folia Pharmacotherapeutica décembre 2019

Bon à savoir

Étude REWIND: bénéfice cardiovasculaire avec le dulaglutide dans une population de patients diabétiques de type 2, à risque cardiovasculaire élevé, représentative de la première ligne

L'étude REWIND évalue, en comparaison au placebo, une administration hebdomadaire de dulaglutide, un analogue du GLP1, dans une population de patients diabétiques dont le diabète est relativement bien équilibré et qui sont à risque cardiovasculaire élevé, du fait soit de la présence d'antécédents cardiovasculaires (prévention secondaire), soit de la présence de ≥ 2 facteurs de risque cardiovasculaire. La durée médiane du suivi est de 5,4 ans. Le critère d'évaluation primaire combine la mortalité d'origine cardiovasculaire, les infarctus et les AVC non mortels et est, à peu de choses près, identique à celui évalué avec les autres analogues du GLP1. Les résultats montrent un bénéfice significatif du dulaglutide sur ce critère d'évaluation primaire (Hazard Ratio (HR) = 0,88 avec IC à 95% de 0,79 à 0,99; p = 0,026). En valeur absolue, la réduction du risque reste modeste (Réduction Absolue du Risque ou RAR = 1,4%), avec un *Number Needed to Treat* (NNT) calculé à 71: il faut traiter environ 71 patients pendant 5,4 ans pour éviter un des événements suivant: décès d'origine cardiovasculaire, infarctus non mortel ou AVC non mortel.

- Les autres études avec des analogues du GLP1 injectables sont: lixisénatide dans ELIXA, liraglutide dans LEADER, sémaglutide dans SUSTAIN, exénatide hebdomadaire dans EXSCEL, albiglutide dans HARMONY (voir Folia mai 2019).
- Le contrôle glycémique (HbA1c) des patients dans cette étude REWIND, au moment de leur inclusion, était en moyenne de 7,3%, ce qui est nettement meilleur que dans les études LEADER et HARMONY, où il était de 8,7%. Cela pose la question d'une part de la motivation de la prescription d'un médicament hypoglycémiant supplémentaire dans ce cas-ci et d'autre part du mécanisme par lequel le bénéfice démontré dans cette étude intervient (est-ce grâce au meilleur contrôle glycémique ou un effet du médicament, indépendant de la baisse de la glycémie?).
- Dans l'étude REWIND, l'incidence du critère d'évaluation primaire est de 12% dans le groupe dulaglutide et de 13,4 % dans le groupe placebo, soit une réduction absolue du risque de 1,4 % pour une durée médiane d'étude de 5,4 ans, ce qui correspond à un NNT de 71,4. En comparaison, le NNT pour ce même critère d'évaluation primaire était de 52,6 dans l'étude LEADER, pour une durée médiane de suivi de 3,8 ans et où 2/3 des patients inclus avaient des antécédents cardiovasculaires, et de 50 dans l'étude HARMONY, pour une durée de suivi médiane de 1,6 ans et où la totalité des patients inclus avaient des antécédents cardiovasculaires. Un risque de base plus élevé se traduit par une plus grande chance de bénéfice.

L'étude REWIND présente plusieurs particularités intéressantes par rapport aux autres études de sécurité cardiovasculaire publiées précédemment avec d'autres analogues du GLP1. Ces particularités répondent favorablement à certaines réserves formulées dans le Folia de mai 2019.

- Il s'agit d'une étude randomisée, où l'on évalue la supériorité du dulaglutide par rapport au placebo (et pas sa "non-infériorité").
- La population incluse dans l'étude REWIND est représentative de la première ligne (deux tiers des patients sont en prévention primaire et un tiers en prévention secondaire).
- l'analyse en sous-groupe suggère une réduction du risque cardiovasculaire, aussi bien en prévention secondaire que primaire, avec un bénéfice relatif du même ordre de grandeur. Ceci diffère des résultats issus d'autres études de sécurité avec les analogues du GLP1, en particulier LEADER, ainsi que d'une méta-analyse (voir Folia mai 2019).
- La durée de suivi est nettement plus longue que dans les autres études de sécurité cardiovasculaires. L'étude REWIND confirme un bénéfice à plus long terme pour le dulaglutide (bénéfice cardiovasculaire, mais également sur le contrôle glycémique, le poids et la tension

artérielle), tout en montrant un profil de sécurité favorable (pas de différence significative en ce qui concerne les effets indésirables sérieux).

Le CBIP est d'avis que les données d'efficacité et de sécurité issues de cette étude REWIND, sur une durée de suivi plus longue, apportent des éléments neufs intéressants concernant cette molécule: le dulaglutide a montré, de façon la plus convaincante à ce stade, un bénéfice cardiovasculaire, et ce, dans une population de patients diabétiques représentatifs de la première ligne. Il vient rejoindre les 2 autres molécules de la classe thérapeutique des analogues du GLP1 ayant montré de manière valide une réduction du risque cardiovasculaire, le liraglutide et l'albiglutide (voir Folia mai 2019). Cet avantage reste néanmoins modeste en termes de bénéfice absolu.

Sources générales

Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019; 394: 121–30.

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.