

Pas d'augmentation des taux de calcitonine ni de cas de cancer à cellules C chez les patients traités par liraglutide dans l'étude LEADER

Auteurs : **Michel Marre¹**, Laszlo Hegedüs²; Steven Sherman³; R Michael Tuttle⁴; Michael Kriegbaum Skjødt⁵; Søren Rasmussen⁵; Julie Derving Karsbøl⁵; Gilbert Daniels⁶ on behalf of the LEADER Trial Steering Committee and Investigators. – Poster N° P315

¹CHU Bichat-Claude Bernard, Paris, France; ²Department of Endocrinology, Odense University Hospital, Odense, Danemark; ³Department of Endocrine Neoplasia, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, Etats-Unis; ⁴Endocrinology Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, New York, NY 100, Etats-Unis 2; ⁵Novo Nordisk A/S, Søborg, Danemark; ⁶Thyroid Unit, Cancer Center and Department of Medicine, Mass General Hospital, Boston, Massachusetts, Etats-Unis

Introduction

- La calcitonine est un marqueur tumoral des cancers de la thyroïde à cellules parafolliculaires, de l'hyperplasie des cellules C et du cancer médullaire de la thyroïde (CMT)^{1,2}.
- Dans des études précliniques réalisées chez des rongeurs, une association a été retrouvée entre les agonistes du récepteur au GLP-1 (AR-GLP-1), comme le liraglutide, et l'hyperplasie des cellules C, les adénomes à cellules C et les carcinomes à cellules C^{3,4}. Cependant, chez les primates, le liraglutide (à des doses > 60 fois les niveaux d'exposition chez l'homme) n'a pas entraîné d'hyperplasie des cellules C³.
- De plus, une analyse poolée des études cliniques de phase III n'a pas montré de stimulation de la libération de calcitonine par le liraglutide chez l'homme⁵.
- Cette analyse secondaire de l'étude LEADER (NCT01179048)⁶ s'est intéressée aux variations à long terme des taux de calcitonine chez des patients recevant liraglutide versus placebo.

Méthodes

Schéma de l'étude

- Il s'agit d'une étude multicentrique, en double aveugle, contrôlée versus placebo menée dans 410 centres répartis dans 32 pays⁶.
- L'étude a évalué un critère principal composite cardio-vasculaire (CV) : 1^{ère} occurrence d'un décès de cause CV, IDM non fatal ou AVC non fatal.

Patients

- Les patients diabétiques de type 2 (DT2) avec un taux d'HbA_{1c} ≥ 7,0 % étaient éligibles s'ils étaient naïfs de traitement antidiabétiques ou prétraités par 1 ou plusieurs antidiabétiques oraux (ADO), une insuline basale ou pre-mix, ou une association de ces traitements. Les critères d'exclusion comportaient un taux de calcitonine initial > 100 ng/ml (réduit par la suite à ≥ 50 ng/l) ainsi que demandé par les autorités de régulation aux Etats-Unis) et les patients avec des antécédents personnels ou familiaux de néoplasie endocrine multiple de type 2 ou de CMT familial.
- Les patients sous traitements connus pour augmenter les taux de calcitonine, comme les anti-H2 ou les IPP, n'étaient pas exclus de l'étude.

Traitement

- Au total, 9 340 patients diabétiques de type 2, à haut risque cardio-vasculaire ont été randomisés selon un schéma 1:1 pour recevoir le liraglutide 1,8 mg (ou la dose maximale tolérée) ou un placebo une fois par jour en injection s.c. en association avec un traitement optimal de leur diabète avec un suivi allant jusqu'à 5 ans.

Evaluations

- Les taux de calcitonine ont été mesurés à jeun sur des échantillons prélevés à l'inclusion, et aux visites des 12-, 24-, 36-, 48-, et 60-mois pour tous les patients. Au cours de la visite de suivi (fin du traitement + 30 jours), un prélèvement supplémentaire n'était réalisé que pour ceux qui avaient présenté des valeurs au dessus de la limite supérieure de la normale (LSN) à l'inclusion et un taux de calcitonine supérieur à 2 x LSN à la fin de la période de traitement.
- Les taux élevés de calcitonine ont été analysés afin de déterminer le nombre de patients avec des taux supérieurs à la LSN (5 ng/l pour les femmes et 8,0 ng/l pour les hommes) et supérieurs à des *cut-off* arbitraires (≥ 20 ng/l, ≥ 50 ng/l, et ≥ 100 ng/l) basés sur des valeurs maximales établies pour chaque patient à partir des visites planifiées ou non réalisées après l'inclusion.
- L'évaluation clinique des cancers de la thyroïde par le comité d'adjudication des évènements a été réalisée sur les tests diagnostiques, les rapports de pathologie, les consultations auprès de spécialistes, les données issues de l'imagerie et/ou de biomarqueurs ou les compte-rendus opératoires.

Critères d'évaluation

- Nous avons analysé : l'évolution des taux de calcitonine, les cas isolés aberrants et les cancers de la thyroïde et à cellules C.

Tableau 1 : disposition des patients et caractéristiques à l'inclusion des patients de l'étude randomisés pour recevoir le placebo ou le liraglutide

	Placebo (n = 4 672)	Liraglutide (n = 4 668)
Âge, années (moyenne ± SD)	64,6 ± 7,2	64,7 ± 7,2
Hommes, n (%)	2 992 (64,0)	3 011 (64,5)
HbA_{1c} (%), moyenne ± SD	8,7 ± 1,5	8,7 ± 1,6
HbA_{1c} (mmol/mol), moyenne ± SD	71,1 ± 16,3	71,9 ± 17,0
Durée du diabète, années (moyenne ± SD)	12,9 ± 8,1	12,8 ± 8,0
Calcitonine, ng/L, hommes		
Moyenne ± SD	5,9 ± 7,1	5,9 ± 6,6
Médiane (IQR)	3,9 (1,0-7,7)	3,9 (1,0-7,5)
Calcitonine, ng/L, femmes		
Moyenne ± SD	1,4 ± 1,8	1,5 ± 2,2
Médiane (IQR)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)
DFGe, n (%)		
Normal (DFGe > 90 mL/min/cm ²)	1 655 (35,4)	1 620 (34,7)
Insuffisance rénale légère (DFGe 60-89 mL/min/cm ²)	1 975 (42,3)	1 932 (41,4)
Insuffisance rénale modérée (DFGe 30-59 mL/min/cm ²)	935 (20,0)	999 (21,4)
Insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/cm ²)	107 (2,3)	117 (2,5)
Patients avec maladie CV établie, âge ≥ 50 ans, n (%)	3 767 (80,6)	3 831 (82,1)
Patients avec facteurs de risque, âge ≥ 60 ans, n (%)	905 (19,4)	837 (17,9)
Fumeurs, n (%)		
Actifs	563 (12,1)	567 (12,1)
Anciens	2 189 (46,9)	2 151 (46,1)
Jamais	1 920 (41,1)	1 950 (41,8)
Traitement par IPP, n (%)	1 008 (21,6)	1 008 (21,6)
Traitement anti-H2, n (%)	161 (3,5)	153 (3,3)
Antécédents de troubles thyroïdiens, n (%)	822 (17,6)	804 (17,2)

Analyses statistiques

- La prévalence élevée de taux de calcitonine à l'inclusion < 2,0 ng/l a entraîné une distribution non normalisée des données, une transformation logarithmique a été réalisée avant les analyses.
- L'analyse a été faite selon un modèle linéaire avec mesures répétées évaluant l'effet du traitement au cours des visites pour la variation depuis l'inclusion et une transformation logarithmique des valeurs de calcitonine stratifiées sur le sexe jusqu'à la fin de l'étude.
- Le ratio de traitement entre le liraglutide et le placebo à la visite à M36 a été évalué.
- Les interactions entre les variables à l'inclusion – fonction rénale, tabagisme, prise d'IPP et/ou d'anti-H2 – et les problèmes de thyroïde survenus sous traitement ont été évaluées à M36. La différence entre les traitements pour chacun des sous groupes initiaux a été estimée grâce à un modèle linéaire de mesures répétées.
- Les cancers de la thyroïde ont été adjudiqués. Les évènements adjudiqués sont présentés ici.

Résultats

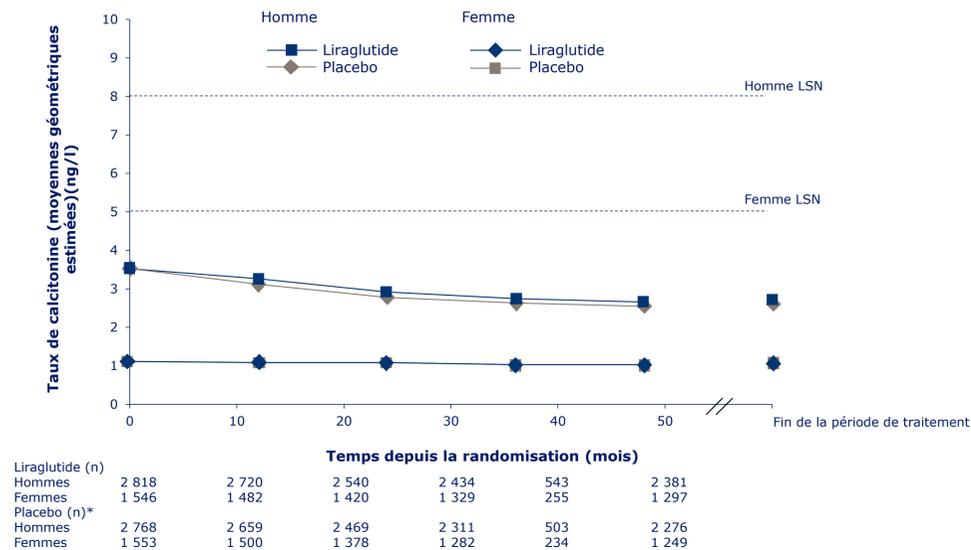
Patients

- Pour les 9 340 patients randomisés, l'âge moyen était de 64,3 ans, 64,3 % étaient des hommes et l'IMC moyen était de 32,5 kg/m².
- Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion sont détaillées dans le tableau 1.
- Les taux moyens de calcitonine étaient plus élevés chez les hommes que chez les femmes à l'inclusion et comparables entre les bras de traitement liraglutide et placebo.

Références bibliographiques :

- Costante et al. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009;5:35-44.
- Maxwell et al. *Cancer* 2014;120:3287-301.
- Bjerre Knudsen et al. *Endocrinology* 2010;151:1473-86.
- Madsen et al. *Endocrinology* 2012;153:1538-47.
- Hegedüs et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:853-60.
- Marso et al. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
- Waser et al. *Neuroendocrinology* 2011;94:291-301.
- Lunati et al. *Metabolism* 2016;65:1-6.

Figure : évolution des taux de calcitonine



* Nombre de patients avec des valeurs observées contribuant au modèle mixte de mesures répétées (MMRM). Moyennes géométriques estimées à partir d'un modèle MMRM sur des valeurs issues de la totalité de l'échantillon avec transformation logarithmique. Données +/- SE.

Variation des taux de calcitonine

- Des variations minimales des taux de calcitonine – et comparables entre les traitements – ont été observées au cours du temps. Chez les femmes, il n'a pas été constaté de fluctuations notables des taux moyens de calcitonine au cours de l'étude et quel que soit le bras de traitement. Chez les hommes, une diminution minimale a été observée : de 5,9 ng/l à l'inclusion à 4,8 (liraglutide) et 4,6 (placebo) ng/l à la fin de la période de traitement (figure).
- A 36 mois, les concentrations moyennes de calcitonine sont comparables entre les bras liraglutide et placebo qu'il s'agisse du sous groupe des hommes (ratio estimé de traitement – RET : 1,03 ; IC 95 % = 1,00 ; 1,06 ; p=0,068) ou de celui des femmes (RET : 1,00 ; IC 95 % = 0,97 ; 1,02 ; p=0,671)(figure).

Patients ayant présenté des augmentations des taux de calcitonine après l'inclusion

- Le pourcentage de patients ayant présenté des concentrations au dessus des valeurs limites de la normale en cours d'étude est également comparable entre les deux bras, qu'il s'agisse des hommes (respectivement 24,6 % versus 23,0 %) ou des femmes (5,4 % versus 4,5 %)(tableau 2). Seuls les hommes ont présenté des concentrations supérieures à 50 ng/l ou 100 ng/l avec des pourcentages comparables pour les bras liraglutide et placebo (tableau 2).
- En comparant les deux bras liraglutide et placebo, très peu de patients dans chaque bras ont présenté des augmentations temporaires (données non présentées) ou persistantes (toutes mesures post-inclusion) avec passage d'une catégorie de concentrations de calcitonine à l'autre :
 - de < 20 ng/l à l'inclusion à ≥ 20 ng/l de façon persistante post-inclusion : respectivement 0,4 versus 0,2 % pour les hommes et 0,0 % versus 0,0 % pour les femmes;
 - de < 50 ng/l à l'inclusion à ≥ 50 ng/l de façon persistante post-inclusion : comparable pour les traitements et le sexe (données non présentées).

Analyses de sous groupe en fonction des caractéristiques initiales

- Globalement, aucun impact significatif des traitements, de la fonction rénale initiale, du tabagisme, de la prise d'IPP et/ou d'anti-H2 ou de l'existence d'antécédents thyroïdiens n'a été constaté sur les concentrations de calcitonine à M36 (données non montrées).

Hyperplasie des cellules C ou carcinome médullaire de la thyroïde (CMT)

- Aucun épisode de CMT n'a été rapporté dans le bras liraglutide après la randomisation (tableau 3). Un cas confirmé de CMT (stade 2, localement avancé) a été constaté dans le bras placebo.

Tableau 2 : distribution des valeurs normales et augmentées post-inclusion des taux de calcitonine

	Liraglutide		Placebo	
	Homme (n = 3 011)	Femme (n = 1 657)	Homme (n = 2 992)	Femme (n = 1 680)
Taux normaux	2 146 (71,4)	1 476 (89,6)	2 149 (71,8)	1 500 (89,3)
Taux augmentés > LSN*				
> 20 ng/L	701 (24,6)	85 (5,4)	642 (23,0)	71 (4,5)
> 50 ng/L	139 (4,9)	5 (0,3)	133 (4,8)	5 (0,3)
> 100 ng/L	16 (0,6)	-	17 (0,6)	-
	3 (0,1)	-	2 (0,1)	-

* 8 ng/l et 5 ng/l, respectivement. Les données sont des nombres et des % de patients. Valeurs collectées lors des visites post-inclusion programmées ou non. Ces valeurs sont ensuite catégorisées en fonction des seuils définis. Les groupes ne sont pas mutuellement exclusifs. LSN = limite supérieure de la normale

Tableau 3 : évènements néoplasiques thyroïdiens confirmés par le comité d'adjudication des évènements

	Liraglutide				Placebo			
	N	%	R	%	N	%	R	%
Nombre d'évènements	7	0,1	7	0,04	3	0,1	7	0,04
Hyperplasie des cellules C	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Microcarcinome médullaire	0	0,0	0	0,0	1	0,0	2	0,01
Carcinome médullaire	0	0,0	0	0,0	1	0,0	1	0,01
Autres cancers de la thyroïde	7	0,1	7	0,04	3	0,1	4	0,02

* Le nombre de patients-années d'observation pour les patients randomisés pour le liraglutide ou le placebo est – respectivement – de 17 822 et 17 741. *Stade 2 localement avancé; % proportion d'évènements; R nombre d'évènements; N nombre de patients; R taux d'évènements pour 100 patients-années d'observation

Conclusions :

- Ces résultats ne montrent pas de différence en termes de taux de calcitonine entre les groupes liraglutide et placebo après 36 mois de traitement.
- Lorsque l'on compare les patients randomisés pour le liraglutide versus placebo, des pourcentages comparables d'hommes et de femmes ont présenté des concentrations de calcitonine se situant au dessus de la LSN après l'inclusion. Sur le très faible effectif de patients ayant changé de niveau de taux de calcitonine, il n'a été constaté aucune différence entre les patients randomisés pour le liraglutide versus placebo.
- Aucun cas de néoplasie à cellules C n'est survenu dans le groupe liraglutide après la randomisation.
- Ces résultats sont en accord avec ceux déjà publiés, qu'il s'agisse de résultats précliniques ou cliniques, et apportent des arguments supplémentaires concernant l'absence de corrélation entre l'administration de liraglutide et la survenue de CMT chez l'humain^{3-5,7,8}.