

Effets du somapacitan sur le métabolisme du glucose chez les adultes présentant un déficit en GH (AGHD)

Nazim Benchikh,¹ présentateur au nom du groupe d'auteurs : Gudmundur Johannsson,² Beverly MK Biller,³ Hidenori Fukuoka,⁴ Ken Ho,⁵ Michael Højby Rasmussen,⁶ Navid Nedjatian,⁷ Claus Sværke,⁶ Kevin CJ Yuen,⁸ Yutaka Takahashi⁹

¹Novo Nordisk France, Carré Michelet, 12 place Michelet, 92 800 Puteaux, France; ²Institute of Medicine, University of Göteborg and Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Suède; ³Neuroendocrine Unit, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, Etats-Unis; ⁴Division of Diabetes and Endocrinology, Kobe University Hospital, Kobe, Japon; ⁵Garvan Institute of Medical Research, Sydney, Australie; ⁶Global Development, Novo Nordisk A/S, Søborg, Danemark; ⁷Global Medical Affairs – Rare Endocrine Disorders, Novo Nordisk Health Care AG, Zurich, Suisse; ⁸Barrow Pituitary Center, Barrow Neurological Institute and St. Joseph's Hospital and Medical Center, University of Arizona College of Medicine and Creighton School of Medicine, Phoenix, AZ, Etats-Unis; ⁹Department of Diabetes and Endocrinology, Nara Medical University, Nara, Japon

CONTEXTE & OBJECTIFS

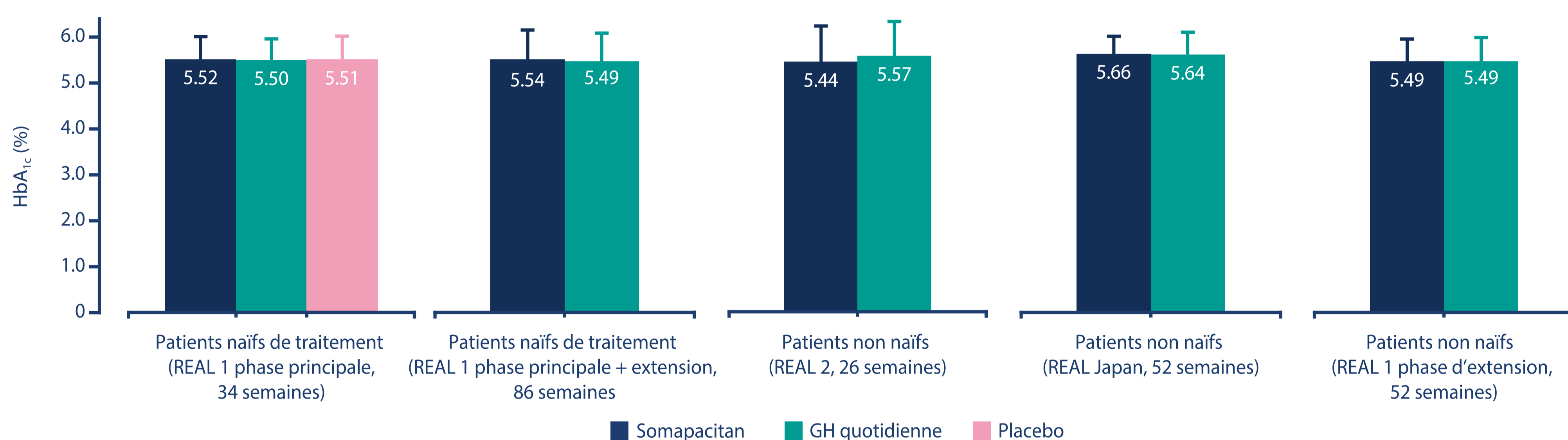
- Le déficit en hormone de croissance de l'adulte (AGHD) est associé à une augmentation de l'adiposité viscérale, de la dyslipidémie, de la résistance à l'insuline et de l'hyperglycémie.^{1,2}
- Le traitement de substitution par l'hormone de croissance (GH) a démontré qu'il améliorerait la composition corporelle des adultes atteints d'AGHD, mais il reste des inquiétudes quant à l'aggravation de la résistance à l'insuline et du métabolisme du glucose associée à ce traitement.
- Les traitements actuels du déficit en GH nécessitent des injections sous-cutanées quotidiennes, ce qui peut être contraignant et réduire l'adhésion au traitement.³
- Le somapacitan est un dérivé de la GH à action prolongée, administré une fois par semaine, approuvé pour le traitement de l'AGHD.⁴⁻⁶
- Cette étude avait pour objectif de comparer les effets du somapacitan sur le métabolisme du glucose chez des patients atteints d'AGHD à partir de trois essais randomisés de phase 3 : REAL 1 (NCT02229851), REAL 2 (NCT02382939) et REAL Japan (NCT03075644).

PATIENTS & MÉTHODES

- Dans l'étude REAL 1, des patients naïfs de traitement ont été randomisés pour recevoir un placebo (n=61), du somapacitan (n=120) ou de la GH quotidienne (n=119) pendant 34 semaines.
 - Dans une période d'extension de 52 semaines, 114 patients ont continué à recevoir du somapacitan (somapacitan/somapacitan) et 59 patients sous placebo sont passés au somapacitan (placebo/somapacitan). Les patients sous GH quotidienne ont été randomisés à nouveau vers le somapacitan (n=51 ; GH quotidienne/somapacitan) ou sont restés sous GH quotidienne (n=52 ; GH quotidienne/GH quotidienne) et ont ensuite été classés comme des patients précédemment traités.
- Dans les études REAL 2 et REAL Japan, les patients pré-traités par GH ont été randomisés entre le somapacitan et la GH quotidienne (REAL 2, somapacitan n=61, GH quotidienne n=31 pendant 26 semaines ; REAL Japan, somapacitan n=46, GH quotidienne n=16 pendant 52 semaines).^{8,9}
- Des analyses post hoc ont exploré les variations absolues (différence estimée entre les traitements [DET] = somapacitan - GH quotidienne) ou relatives (ratio estimé de traitement [RET] = somapacitan / GH

RÉSULTATS

Figure 1 Moyenne observée (DS) de l'HbA_{1c} à la fin de l'étude

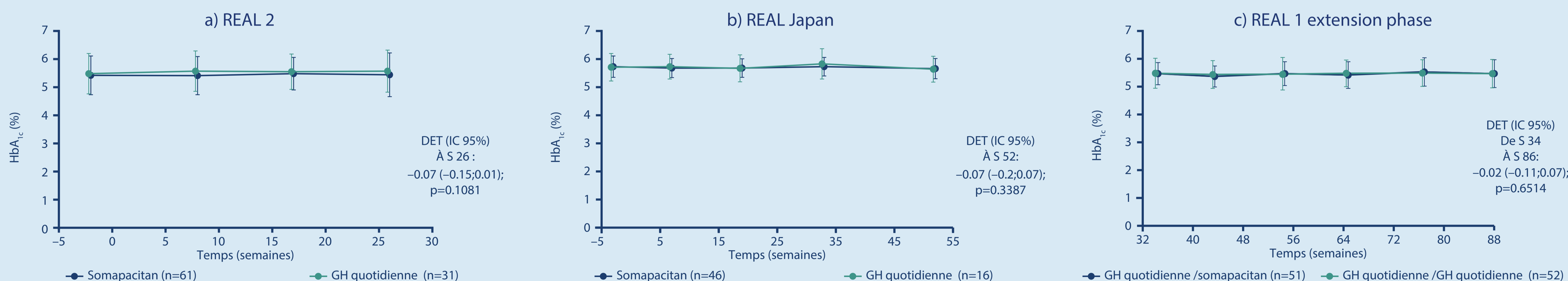


Dans les trois essais contrôlés randomisés, le somapacitan administré une fois par semaine n'a pas eu d'effet indésirable sur le métabolisme du glucose chez des patients atteints d'AGHD naïfs de traitement ou non naïfs.

- Les caractéristiques à l'inclusion étaient généralement bien équilibrées entre les groupes de traitement dans les trois essais ; dans l'essai REAL 1, de petites différences ont été observées pour la glycémie, l'insulinémie à jeun et l'HOMA-IR (Tableau 1).
- Aucun nouveau cas de diabète n'a été signalé chez les patients traités par somapacitan. Un diagnostic de diabète a été posé chez 2 patients de REAL 1 (tous deux traités par GH quotidienne), 1 patient de REAL Japan (traité par GH quotidienne) et aucun patient de REAL 2.
- Chez les patients naïfs de traitement, la variation de l'HbA_{1c} par rapport à l'inclusion n'était pas statistiquement significative entre le somapacitan, la GH quotidienne ou le placebo à la semaine 34, ni entre le somapacitan et la GH quotidienne après 86 semaines de traitement (Figure 2).
 - Des différences transitoires ont été observées dans la variation par rapport à l'inclusion entre le somapacitan et la GH quotidienne à la semaine 34 pour la GAJ (somapacitan - GH quotidienne) -0,16 mmol/L (p=0,017), l'insulinémie (somapacitan / GH quotidienne) 0,85 (p=0,031) et l'HOMA-IR (somapacitan / GH quotidienne) 0,80 (p=0,006), qui n'étaient pas significatives après 86 semaines de traitement (données non présentées).

- Chez les patients non naïfs, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les traitements pour l'HbA_{1c} (Figure 3) ou d'autres paramètres liés au métabolisme du glucose.

Figure 3 HbA_{1c} chez les patients non naïfs dans :



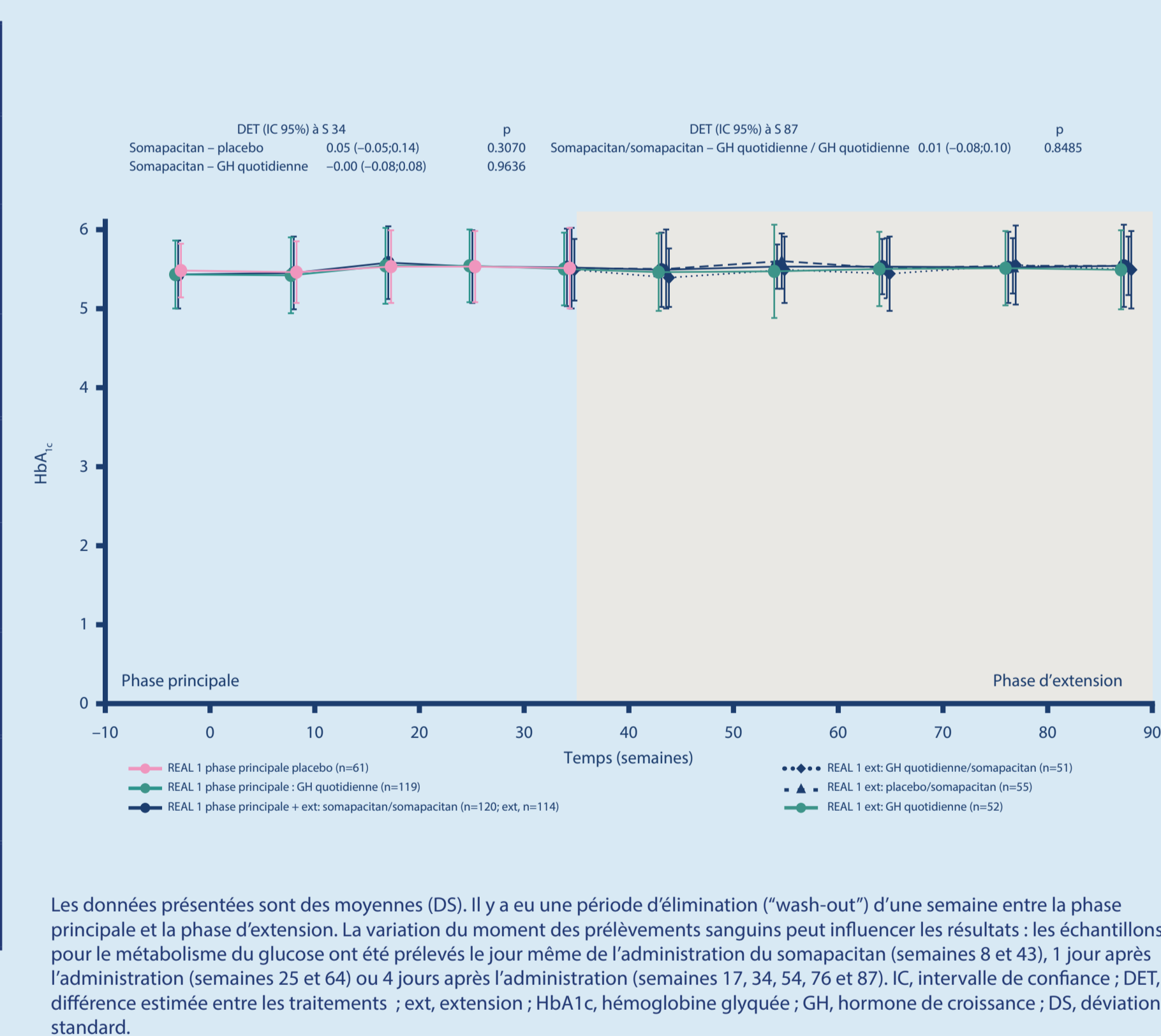
Les données présentées sont des moyennes (DS). La variation du moment des prélèvements sanguins peut influencer les résultats : les échantillons pour le métabolisme du glucose ont été prélevés le jour de la prise de somapacitan (semaine 43), 1 jour après la prise (semaine 54) ou 4 jours après la prise (semaines 34, 54, 76 et 87) pour l'extension REAL 1, le jour même de la prise de somapacitan (semaine 8) ou 4 jours après la prise (semaines 17 et 26) dans REAL 2 et 3 jours après la prise de somapacitan (semaines 3, 7 et 19) ou 4 jours après la prise (semaines 33 et 52) dans REAL Japan. IC, intervalle de confiance; DET, différence estimée entre les traitements ; HbA_{1c}, hémoglobine glyquée; GH, hormone de croissance; DS, déviation standard.

Tableau 1 caractéristiques à l'inclusion

	REAL 1 ¹			REAL 2 ²		REAL Japan ¹⁰	
	Somapacitan (n=120)	GH quotidienne (n=119)	Placebo (n=61)	Somapacitan (n=61)	GH quotidienne (n=31)	Somapacitan (n=46)	GH quotidienne (n=16)
Âge moyen, années (DS)	44,60 (14,30)	45,70 (15,30)	45,00 (15,70)	48,10 (16,20)	51,70 (17,10)	54,10 (12,10)	49,30 (11,50)
Femmes, n (%)	62 (51,7)	61 (51,3)	32 (52,5)	28 (45,9)	14 (45,2)	22 (47,8)	7 (43,8)
Diabétiques, n (%)	7 (5,8)	6 (5,0)	3 (4,9)	0	1 (3,2)	-	-
GAJ mmol/L, moyenne (DS)	4,94 (0,67)	5,03 (0,70)	4,91 (0,59)	5,34 (0,69)	5,39 (0,72)	5,22 (0,55)	5,30 (0,76)
Insulinémie à jeun, pmol/L, moyenne (DS)	79,94 (76,59)	73,59 (52,00)	62,12 (43,09)	90,18 (79,18)	77,10 (54,75)	78,70 (64,60)	90,20 (64,80)
HbA _{1c} %, moyenne (DS)	5,43 (0,43)	5,43 (0,43)	5,48 (0,34)	5,42 (0,42)	5,48 (0,41)	5,73 (0,38)	5,71 (0,49)
HOMA-IR, % moyenne (DS)	3,07 (3,05)	2,86 (2,29)	2,33 (1,72)	3,76 (3,54)	3,24 (2,76)	2,69 (2,31)	3,24 (2,65)

GAJ, glycémie à jeun ; HbA_{1c}, hémoglobine glyquée ; HOMA-IR, évaluation du modèle homéostatique de résistance à l'insuline ; GH, hormone de croissance ; DS, déviation standard

Figure 2 HbA_{1c} chez les patients naïfs de traitement



Les données présentées sont des moyennes (DS). Il y a eu une période d'élimination ("wash-out") d'une semaine entre la phase principale et la phase d'extension. La variation du moment des prélèvements sanguins peut influencer les résultats : les échantillons pour le métabolisme du glucose ont été prélevés le jour même de l'administration du somapacitan (semaines 8 et 43), 1 jour après l'administration (semaines 25 et 64) ou 4 jours après l'administration (semaines 17, 34, 54, 76 et 87). IC, intervalle de confiance; DET, différence estimée entre les traitements ; ext, extension ; HbA_{1c}, hémoglobine glyquée; GH, hormone de croissance ; DS, déviation standard.

CONCLUSIONS

- Le somapacitan n'a pas eu d'effets indésirables cliniquement pertinents sur le métabolisme du glucose chez les patients atteints d'AGHD naïfs de traitement ou non naïfs.

RÉFÉRENCES

- Giovannini et al. *Endocrine J* 2015;62:1037-48.
- Møller & Jørgensen. *Endocr Rev* 2009;30:152-77.
- Christiansen et al. *Eur J Endocrinol* 2016;174:C1-8.
- Novo Nordisk A/S. Sogroya 10 mg/1.5 mL solution for injection in pre-filled pen summary of product characteristics. 2021.
- Novo Nordisk Inc. Sogroya, somapacitan-beco injection prescribing information. 2020.
- Novo Nordisk Pharma Ltd. Sogroya, somapacitan-beco injection prescribing information. 2021.
- Johannsson et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:e1358-76.
- Johannsson et al. *Eur J Endocrinol* 2018;178:491-9.
- Otsuka et al. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020;93:620-8.
- Novo Nordisk; data on file.

REMERCIEMENTS ET CONFLITS D'INTÉRÊT

Ces études ont été sponsorisées par Novo Nordisk et sont enregistrées sur ClinicalTrials.gov : NCT02229851, NCT02382939 et NCT03075644. Cette analyse a été financée par Novo Nordisk. Les auteurs assument l'entière responsabilité du contenu du poster et sont reconnaissants à Ashfield MedComms (financé par Novo Nordisk Health Care AG) pour son aide à la rédaction.

NB est un employé de Novo Nordisk ; GJ a été consultant pour Novo Nordisk, Shire et AstraZeneca, a reçu des honoraires pour des conférences de Eli Lilly, Ipsen, Novartis, Novo Nordisk, Merck Serono, Otsuka et Pfizer, et des subventions de recherche sans restriction de Novo Nordisk, Pfizer et Shire ; BKMB a été le chercheur principal de subventions de recherche accordées au Massachusetts General Hospital par Ascendis et Novo Nordisk, a été consultant occasionnel pour Aeterna Zentaris, Ascendis, Merck Serono et Novo Nordisk et a été membre d'un comité de l'Endocrine Society ; HF n'a aucun conflit d'intérêts à déclarer ; KH a été membre occasionnel d'un conseil consultatif pour Novo Nordisk ; MHR et CS sont des employés de Novo Nordisk et en détiennent des actions ; NN est un employé de Novo Nordisk ; KCJY a reçu des subventions de recherche de Novo Nordisk, Ascendis, Corcept, Amryt et Novartis pour le Barrow Neurological Institute, et a été membre occasionnel d'un conseil consultatif pour Novo Nordisk, Ascendis, Sandoz, Concept, Novartis, Ipsen, Chiasma, Strongbridge, Crinetics et Recordati ; YT a reçu des subventions de recherche à l'Université médicale de Nara de la part de Ono, Teijin, Novo Nordisk, Kowa, Taisho, Daiichi Sankyo et Tanabe Mitsubishi, et a été membre occasionnel de conseils consultatifs pour Novo Nordisk, Ascendis et Recordati.

Présenté au 38^{ème} congrès de la Société Française d'Endocrinologie, Nantes, Cité des Congrès 12-15 Octobre 2022.

Presented at the 24th European Congress of Endocrinology (ECE), Milan, Italy, 21-24 May 2022.