

L'étude observationnelle Easypod Connect™ (ECOS): comparaison des résultats à partir d'analyses intermédiaires

P.S.W. Davies¹, M. Nicolino², S. Norgren³, G. Stoyanov⁴, E. Koledova⁵, J. VanderMeulen⁶

¹Université du Queensland, Centre de recherche sur la nutrition des enfants, Brisbane, Australie; ²Hôpital Femme-Mère-Enfant, Division d'endocrinologie pédiatrique, Lyon, France; ³Astrid Lindgren Hôpital des enfants, Hôpital universitaire de Karolinska, Médecine, Stockholm, Suède; ⁴EMD Serono, Mississauga, Canada; ⁵Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne; ⁶Hôpital des enfants et université de McMaster, Faculté des sciences humaines, Hamilton, Canada

INTRODUCTION

- Le dispositif d'auto-injection électronique easypod™ est conçu pour rendre l'administration quotidienne d'hormone de croissance humaine recombinante (r-hGH) plus facile, plus confortable et plus commode pour le patient.¹
- Le dispositif permet de collecter des données objectives d'observance en vie réelle pour les patients traités par r-hGH.
- L'étude observationnelle easypod™ connect (ECOS) est une étude ouverte à long terme débutée en 2010 dans 24 pays, qui permet le suivi jusqu'à 5 ans des enfants traités par r-hGH pour un déficit en GH, une petite taille pour l'âge gestationnel, un syndrome de Turner ou autre comme une insuffisance rénale chronique avec des analyses intermédiaires annuelles.
- Les données de l'étude mondiale ECOS ont montré que les taux d'observance avec le dispositif easypod™ étaient élevés et maintenus au fil du temps.²
- Nous présentons ici les données issues d'analyses intermédiaires concernant des patients en provenance du Canada, de la France et des pays nordiques participants (Suède et Finlande).

OBJECTIFS

- L'objectif principal de cette analyse est d'évaluer les données réelles d'observance sous easypod™ chez les enfants au Canada, en France, en Suède et en Finlande, et de comparer avec les niveaux élevés d'observance observés dans l'étude ECOS monde.
- Les objectifs secondaires comprennent l'évaluation de l'impact de l'observance sur l'évolution de la taille en SDS.

METHODES

- L'étude ECOS est une étude observationnelle ouverte de phase IV utilisant le dispositif easypod™ pour fournir des informations objectives sur les niveaux d'observance au traitement par r-hGH. Les patients pédiatriques sont recrutés selon les indications applicables dans les pays concernés. L'étude combine des données rétrospectives et prospectives sur la durée prévue de 5 ans.
- Les données démographiques, auxologiques et diagnostiques sont obtenues à partir de dossiers médicaux alors que les données d'observance sont obtenues directement à partir de l'easypod™ des patients.
- L'observance est exprimée en % comme le rapport entre le nombre de jours avec les injections reçues divisé par le nombre de jours avec les injections prévues.
- Une analyse globale intermédiaire a été réalisée en 2014. Les analyses intermédiaires ont depuis été complétées pour les pays nordiques (Suède, Finlande), la France et le Canada. L'utilisation en vie réelle de easypod™ (visites annuelles de routine, méthodologie locale de téléchargement de données de l'easypod™) a été comparée dans ces analyses pour évaluer les différences propres à chaque pays.
- L'exposition au traitement par GH (durée du traitement, dose initiale de GH et nombre d'ajustements de dose) et l'expérience du traitement (raisons des changements de dose prescrite, raisons des injections manquées et personne effectuant la majorité des injections) étaient évaluées dans l'étude ECOS monde et pour les différents pays; ces données ne sont pas présentées dans ces résultats intermédiaires.
- Les données intermédiaires présentées ici concernent les patients nés du dispositif easypod™, (patients naifs).

RESULTATS

- Patients**
- Au moment de l'analyse, 1972 patients ont été recrutés dans le monde avec respectivement 220, 204 et 150 patients en France, au Canada et dans les pays nordiques, (tableau 1).

Tableau 1. Recrutement des patients et diagnostic pour l'étude ECOS monde et par pays (France, Canada et pays nordiques)

	GHD	SGA	ST	Toutes indications*
ECOS	1295**	295	152	1972
France	107	68	19	220
Canada	149	4	28	204
Suède	95	30	0	140
Finlande	9	0	10	10

GHD, Déficit en GH; SGA, Petit pour l'âge gestationnel; ST, Syndrome de Turner; * Incluant des indications autres qu'auxologiques; ** Le groupe GHD inclut à la fois des patients avec des GHD d'origine congénitale ou acquise.

- Les données démographiques des patients et les caractéristiques auxologiques étaient réparties de façon équilibrée entre les différents pays (tableaux 2 et 3).

Tableau 2. Caractéristiques démographiques à base ligne

		GHD	SGA	TS	Toutes indications*	
ECOS	Age†, années (SD)	Moyenne 9.8 (3.7)	8.9 (3.3)	9.5 (3.8)	9.7 (3.7)	
	Sexe, n (%)	Féminin	459 (35.4)	135 (45.8)	152 (100.0)	835 (42.3)
		Masculin	836 (64.6)	160 (54.2)	0	1137 (57.7)
	Durée du traitement antérieur par GH, jours	n (manquant)	121 (1174)	32 (263)	26 (126)	203 (1769)
Canada	Age†, années (SD)	Moyenne 11.24 (3.75)	8.00 (6.38)	10.50 (3.94)	10.96 (3.97)	
	Sexe, n (%)	Féminin	46 (30.9)	1 (25.0)	28 (100.0)	87 (42.6)
		Masculin	103 (69.1)	3 (75.0)	0	117 (57.4)
	Durée du traitement antérieur par GH, jours	n (manquant)	22 (122)	0 (4)	6 (22)	37 (167)
France	Age†, années (SD)	Moyenne 10.03 (3.55)	8.87 (3.33)	7.42 (4.35)	9.38 (3.68)	
	Sexe, n (%)	Féminin	42 (39.3)	36 (52.9)	19 (100)	105 (47.7)
		Masculin	65 (60.7)	32 (47.1)	0	115 (52.3)
	Durée du traitement antérieur par GH, jours	n (manquant)	8 (99)	7 (61)	3 (16)	23 (197)
pays nordiques	Age†, années (SD)	Moyenne 8.38 (3.29)	8.60 (2.86)	9.90 (3.41)	8.63 (3.34)	
	Sexe, n (%)	Féminin	34 (32.7)	10 (33.3)	10 (100.0)	56 (37.3)
		Masculin	70 (67.3)	20 (66.7)	0	94 (62.7)
	Durée du traitement précédent par GH, jours	n (manquant)	25 (79)	7 (23)	2 (8)	35 (115)
	Moyenne (SD)	1350.2 (642.3)	1757.4 (842.9)	872.5 (1143.4)	1395.5 (709.4)	

*Comprend des indications autres/manquantes; † Âge à l'inclusion dans l'étude, (et non à l'initiation du traitement).

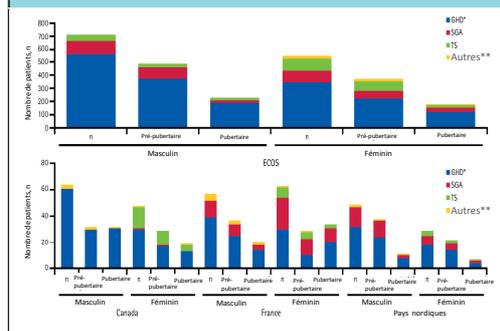
Table 3. Caractéristiques auxologiques à base ligne

		GHD	SGA	TS	Toutes indications*	
ECOS	Vit. de croissance à l'initiation du TTT†, cm/an	n (DM)	1072 (223)	257 (38)	114 (38)	1548 (424)
	Moy. (SD)	4.49 (2.59)	4.71 (1.79)	6.34 (12.10)	4.65 (4.06)	
	Taille en cm à l'initiation du TTT par GH	n (DM)	1270 (25)	287 (8)	149 (3)	1841 (131)
	Moy. (SD)	118.66 (118.10)	113.35 (18.10)	109.66 (19.67)	116.98 (20.70)	
Canada	Vit. de croissance à l'initiation du TTT†, cm/an	n (DM)	69 (80)	3 (1)	10 (18)	90 (114)
	Moy. (SD)	5.33 (5.59)	7.27 (3.81)	4.31 (2.26)	5.32 (5.15)	
	Taille en cm à l'initiation du TTT par GH	n (DM)	144 (5)	4 (0)	27 (1)	187 (17)
	Moy. (SD)	119.49 (24.01)	102.03 (31.49)	112.26 (18.07)	117.16 (23.89)	
France	VC en cm/an à l'initiation du TTT†	n (DM)	105 (2)	63 (5)	19 (0)	198 (22)
	Moy. (SD)	4.95 (2.33)	4.95 (1.78)	7.89 (11.09)	5.25 (4.05)	
	Taille en cm à l'initiation du TTT par GH	n (DM)	107 (0)	66 (2)	19 (0)	211 (9)
	Moy. (SD)	123.71 (20.30)	114.97 (19.08)	100.71 (23.46)	117.72 (22.03)	
Pays du nord	Vit. de croissance à l'initiation du TTT†, cm/an	n (DM)	101 (3)	29 (1)	10 (0)	144 (6)
	Moy. (SD)	5.56 (2.25)	5.37 (1.05)	4.30 (1.90)	5.43 (2.04)	
	Taille en cm à l'initiation du TTT par GH	n (DM)	103 (1)	30 (0)	10 (0)	148 (2)
	Moy. (SD)	108.46 (20.62)	106.62 (11.55)	116.59 (18.34)	108.45 (19.73)	

**Comprend des indications autres/manquantes; † vitesse de croissance au départ (non calculée) telle qu'enregistrée dans les CRFs; VC= vitesse de croissance DM= données manquantes

- La majorité des patients (étude monde et par pays) étaient de stade Tanner 1, excepté pour les patients français, qui étaient pour la plupart à des stades Tanner entre 2 et 4 (Figure 1).

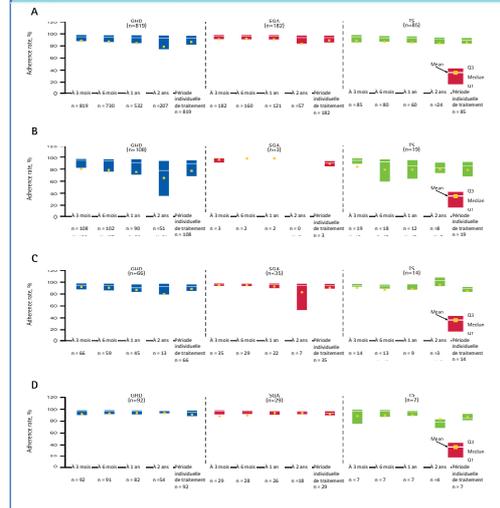
Figure 1. Stade de Tanner à l'inclusion



Efficacité

- Les taux d'observance globaux chez les patients naifs d'easypod sont toujours restés élevés au cours du temps au Canada, en France et dans les pays nordiques malgré une légère baisse de l'observance chez les patients GHD dans une sub-analyse canadienne (Figure 2a-d). La variation dans les valeurs minimales était due à des limitations de l'analyse. DE même les variations des taux d'observance dans d'autres groupes (e.g. SGA in France) sont susceptibles d'être expliquées par un faible nombre de patients et de courtes périodes de suivi pour les SGA.
- Après un an de traitement sous easypod, 71.4%, 87.6% et 93.2% des patients respectivement du Canada, de France et des pays nordiques, avaient un taux d'observance ≥80% (Figure 3b-c).
- En comparaison, pour l'ensemble de données monde ECOS, 81.5% des patients avaient un taux d'observance ≥80% après 1 an de traitement (Figure 3a).

Figure 2. Taux d'observance (%) au fil du temps à l'étude ECOS monde, b) Canada, c) France et d) pays nordiques (easypod™ data set)



† Défini comme la période allant du premier jour de la 1ère semaine de traitement du patient jusqu'à la dernière semaine complète avec des données d'observance disponibles.

- Après un an, la variation moyenne en taille (SDS) chez les patients naifs d'easypod™ était de 0.41 dans l'étude ECOS monde.

- La variation moyenne en taille (SDS) était similaire pour les 3 pays (0.38, 0.48 and 0.43 pour le Canada, la France et les pays Nordiques, respectivement) (Table 4).
- La variation moyenne en vitesse de croissance (SDS) était de 1.34 au Canada, 2.01 en France et 2.10 dans les pays Nordiques et 2.03 dans la population globale (Table 4).

Table 4. Résultats sur la croissance après un an (easypod™ data set)

	Gain en taille SDS	GHD*	SGA	TS	Toutes indications**
ECOS	n (manquant)	509 (310)	115 (67)	54 (31)	709 (489)
	Moy. (DS)	0.45 (0.37)	0.44 (0.32)	0.37 (0.35)	0.44 (0.36)
	Médiane (Q1; Q3)	0.41 (0.21; 0.68)	0.46 (0.20; 0.64)	0.42 (0.09; 0.63)	0.41 (0.21; 0.66)
	n (manquant)	76 (32)	2 (1)	11 (8)	95 (51)
Canada	Moy. (DS)	0.36 (0.39)	0.86 (0.75)	0.29 (0.33)	0.30 (0.41)
	Médiane (Q1; Q3)	0.32 (0.12; 0.55)	0.86 (0.33; 1.39)	0.28 (0.09; 0.56)	0.32 (0.13; 0.56)
	n (manquant)	53 (13)	26 (9)	10 (4)	92 (37)
	Moy. (DS)	0.45 (0.38)	0.54 (0.33)	0.52 (0.40)	0.48 (0.36)
France	Médiane (Q1; Q3)	0.40 (0.23; 0.67)	0.57 (0.33; 0.71)	0.62 (0.17; 0.65)	0.47 (0.24; 0.67)
	n (manquant)	45 (47)	15 (14)	3 (4)	65 (68)
	Moy. (DS)	0.46 (0.36)	0.26 (0.28)	0.61 (0.23)	0.43 (0.35)
	Médiane (Q1; Q3)	0.46 (0.27; 0.66)	0.20 (0.00; 0.32)	0.54 (0.44; 0.87)	0.38 (0.20; 0.62)
Pays du nord	Vitesse de croissance SDS	GHD*	SGA	TS	indications**
	n (manquant)	499 (330)	114 (68)	47 (38)	680 (518)
	Moy. (DS)	2.13 (2.76)	1.81 (2.17)	1.51 (2.92)	2.03 (2.66)
	Médiane (Q1; Q3)	2.01 (0.35; 3.63)	1.88 (0.36; 3.19)	1.43 (-0.06; 2.16)	1.86 (0.31; 3.44)
Canada	n (manquant)	69 (39)	2 (1)	10 (9)	87 (59)
	Moy. (DS)	1.26 (2.37)	1.15 (1.67)	1.17 (2.86)	1.34 (2.51)
	Médiane (Q1; Q3)	1.23 (-0.29; 2.51)	1.15 (-0.03; 2.33)	1.23 (-0.11; 1.84)	1.23 (-0.16; 2.55)
	n (manquant)	50 (16)	26 (9)	8 (6)	86 (43)
France	Moy. (DS)	2.03 (3.43)	2.09 (2.49)	1.72 (1.65)	2.01 (2.97)
	Médiane (Q1; Q3)	1.68 (-0.25; 3.55)	2.07 (1.19; 3.10)	1.59 (1.03; 2.92)	1.75 (1.01; 3.10)
	n (manquant)	44 (48)	15 (14)	3 (4)	64 (69)
	Moy. (DS)	2.39 (2.43)	1.09 (1.79)	1.64 (0.21)	2.10 (2.28)
Pays du nord	Médiane (Q1; Q3)	1.96 (0.68; 3.78)	0.83 (0.35; 2.69)	1.64 (1.43; 1.86)	1.84 (0.59; 3.29)

Figure 3. Taux d'observance à un an par catégorie pour la population globale de a) ECOS, b) Canada, c) France et d) pays nordiques (easypod™ data set)

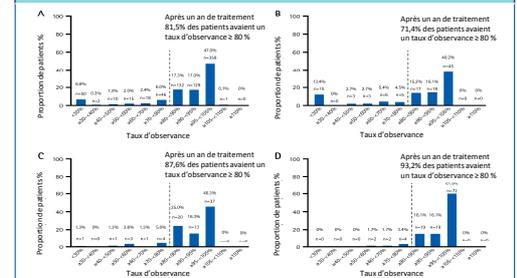
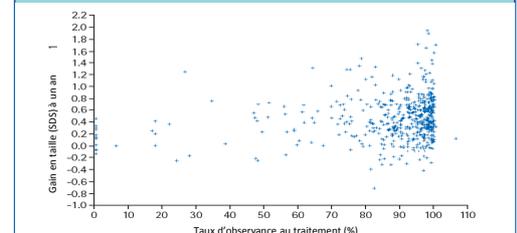


Figure 4. Corrélation entre taux d'observance et gain de taille en SDS à un an dans la population générale de l'étude ECOS monde (easypod™ data set)



- Le coefficient de corrélation de Spearman pour le gain de taille en SDS et le taux d'observance à 1 an dans l'étude ECOS monde était faiblement positif (Figure 4).
- Cette corrélation dans les sub-analyses par pays est similaire aux résultats globaux. Elle n'est cependant pas montrée ici en raison de la petite taille des groupes d'analyse par pays.

DISCUSSIONS

- Les résultats par pays de croissance et le taux d'observance chez les patients naifs après un an de traitement (utilisant pour la 1ère fois l'easypod™) étaient semblables aux résultats de l'étude ECOS monde.
- Le taux d'observance légèrement inférieur des données canadiennes peut être dû à un groupe de patients avec une très faible adhérence (vérifiée).
- Aucune corrélation cliniquement significative n'a été observée entre l'observance et le gain de taille en SDS.
- Les limites de cette analyse intermédiaire comprennent: 3 sub-analyses seulement sont présentées; une population hétérogène de GHD a été incluse, ce qui pourrait contribuer à une moindre réponse au traitement par GH; les patients naifs étaient seulement naifs au dispositif easypod™, et non au traitement par GH; des patients à différents stades du développement pubertaire compliquent l'interprétation des résultats sur la croissance.

CONCLUSIONS

- Des analyses individuelles par pays montrent que les taux d'observance avec le dispositif easypod™, sont élevés et maintenus dans le temps et sont compatibles avec les résultats de l'étude mondiale ECOS.
- Des tranches d'âge différentes à l'inclusion et de potentielles différences en termes de pratique clinique entre les pays ne semblent pas avoir d'impact majeur sur les taux d'observance avec le dispositif easypod™.

REFERENCES

- Bozzola M, et al. BMC Endocrine Dis 2011;11:4.
- The Easypod Connect™ (ECOS): Results from the 2014 Interim Analysis. Présenté à l'ENDO 2015, San Diego, CA. Etats-Unis. Abstract THR-160

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient les patients et leurs familles, les investisseurs et co-investisseurs et les équipes en charge de l'étude de chaque centre participant et de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne. L'étude a été sponsorisée par Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne.

CONFLITS D'INTERET

PD, MN, SN, JVM: honoraires et subventions de recherche de Merck KGaA de Darmstadt, Allemagne; GS est un employé de l'Institut de recherche EMD Serono Inc., Billerica, MA, Etats-Unis; EK est un employé de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne.

* Une filiale de Merck KGaA, Darmstadt, Allemagne.