

# Variation de la fonction rénale chez des patients souffrant d'hypoparathyroïdie chronique traités par parathormone humaine recombinante (rhPTH[1-84]) et des patients d'une cohorte témoin historique recevant le traitement standard

Sandrine Girardot-Seguin<sup>1</sup>, Kristina Chen<sup>2</sup>, Mishaela Rubin<sup>3</sup>, Fan Mu<sup>4</sup>, Elyse Swallow<sup>4</sup>, Jing Zhao<sup>4</sup>, Jessie Wang<sup>4</sup>, Alan Krasner<sup>2\*</sup>, Nicole Sherry<sup>2</sup>, James Signorovitch<sup>4</sup>, Markus Ketteler<sup>5</sup>, John P. Bilezikian<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Shire Medical affairs, Paris, France; <sup>2</sup>Shire Human Genetic Therapies, Inc., Lexington, MA, USA; <sup>3</sup>Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA; <sup>4</sup>Analysis Group Inc., Boston, MA, USA; <sup>5</sup>Division of Nephrology, Klinikum Coburg, Coburg, Germany

\*Affiliation actuelle, Crinetics Pharmaceuticals, San Diego, Californie, États-Unis

## CONTEXTE

- L'hypoparathyroïdie (HPT) est une maladie endocrinienne rare caractérisée par une hypocalcémie et un taux nul ou trop faible de parathormone (PTH).<sup>1</sup>
- Le traitement standard de l'HPT chronique comprend une supplémentation en vitamine D active et en calcium par voie orale, qui peut être associée à un risque accru de complications rénales.<sup>2</sup>
- La parathormone humaine recombinante (rhPTH[1-84]) est approuvée en tant que traitement adjuvant de l'HPT chronique lorsque le traitement standard seul ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat.<sup>3</sup>
- On sait que la rhPTH(1-84) réduit le besoin d'une supplémentation en vitamine D active et en calcium par voie orale,<sup>4-7</sup> mais son impact à long terme sur la fonction rénale en cas d'utilisation en complément du traitement standard n'a pas été étudié.

## OBJECTIF

- Cette étude rétrospective visait à comparer la variation de la fonction rénale, évaluée d'après le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe), sur 5 ans chez des patients souffrant d'HPT chronique recevant de la rhPTH(1-84) en complément du traitement standard et chez des patients d'une cohorte témoin historique non traités par rhPTH(1-84).

## METHODES

### Cohortes et critères d'inclusion de l'étude:

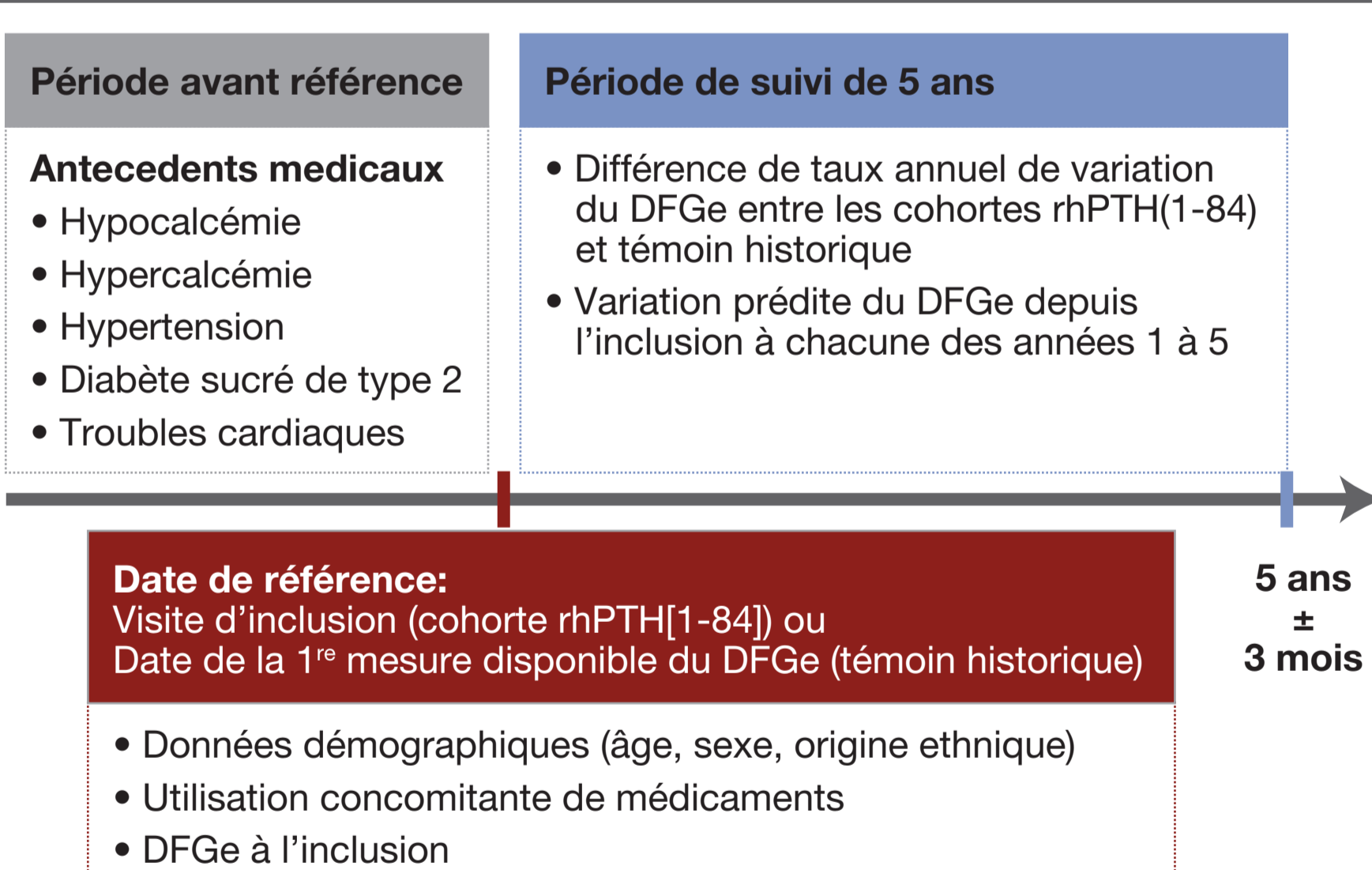
#### Cohorte rhPTH(1-84)

- Données: RACE (NCT01297309) et NCT02910466; essais ouverts à bras unique menés chez des patients souffrant d'HPT recevant un traitement par rhPTH(1-84) de longue durée.
- Patients souffrant d'HPT chronique traités par rhPTH(1-84) dont le DFGe a été mesuré à l'inclusion et au suivi à 5 ans ( $\pm 3$  mois).

#### Cohorte témoin historique

- Données: dossiers de santé électroniques de MedMining (janvier 2004-juin 2016).
- Patients souffrant d'HPT chronique non traités par rhPTH(1-84) répondant aux principaux critères d'inclusion des essais RACE et NCT02910466 et dont le DFGe a été mesuré à l'inclusion et au suivi à 5 ans ( $\pm 3$  mois).
- Les principaux critères comprenaient: patients adultes souffrant d'HPT chronique, absence de cancer thyroïdien actif au cours des 5 dernières années, et absence d'utilisation de rhPTH(1-84) et de téraparotide.

Figure 1. Design de l'étude



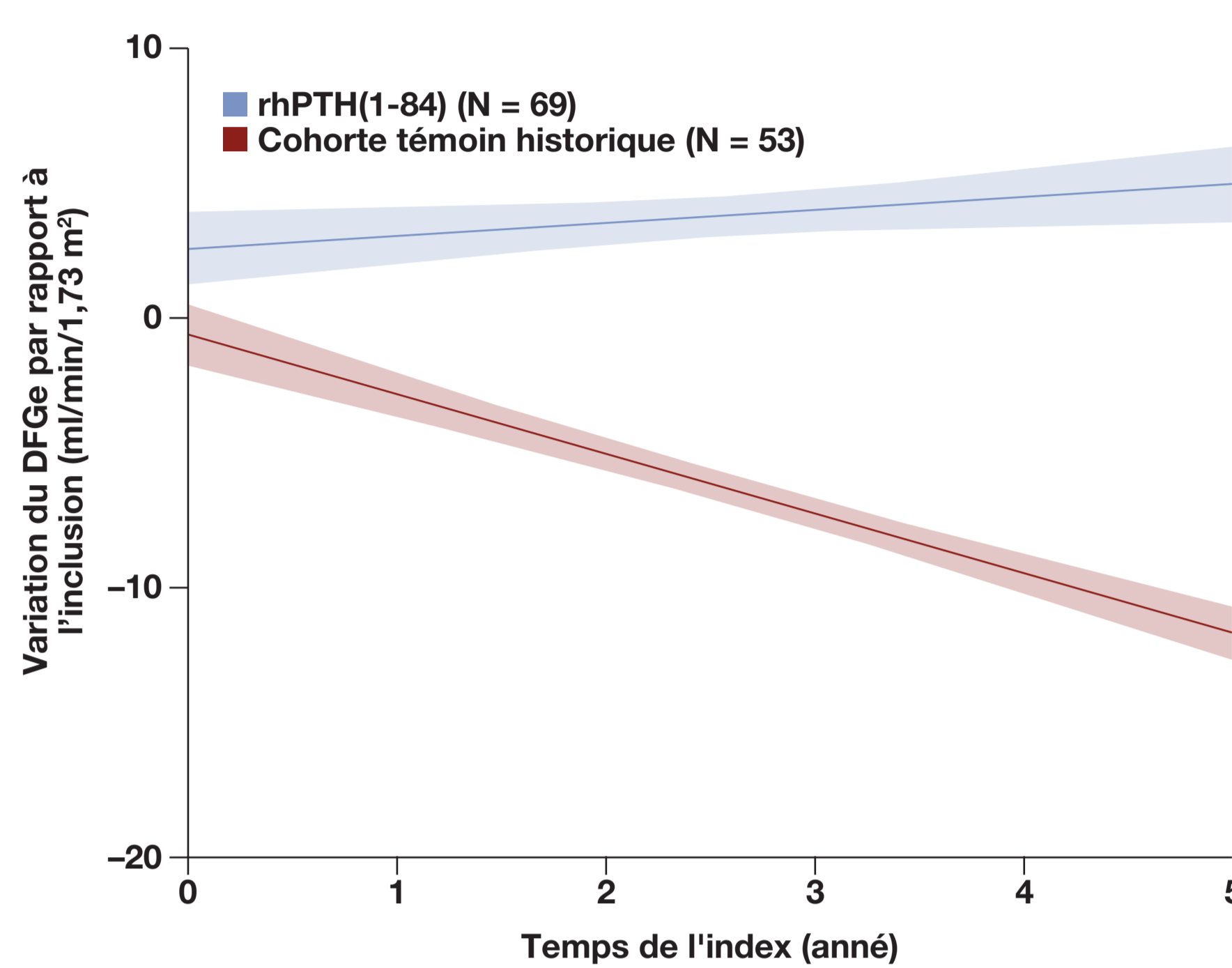
- La DFGe a été calculé à partir du taux de créatinine sérique, en appliquant la formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).<sup>6</sup>

Table 1. Caractéristiques à l'inclusion

	Cohorte rhPTH(1-84) N = 69		Cohorte témoin historique N = 53	
<b>Données démographiques</b>				
Âge (années), moyenne (ET)	51,7	(10,7)	55,8	(18,0)
Femmes, n (%)	53	(76,8)	39	(73,6)
Race blanche, n (%)	67	(97,1)	53	(100,0)
<b>Utilisation concomitante de médicaments, n (%)</b>				
AINS, IPP et cimétidine	4	(5,8)	27	(50,9)
Inhibiteurs de l'ECA, ARA et diurétiques	4	(5,8)	0	(0,0)
<b>Antécédents médicaux, n (%)</b>				
Hypocalcémie	3	(4,3)	22	(41,5)
Hypercalcémie	1	(1,4)	7	(13,2)
Hypertension	21	(30,4)	21	(39,6)
Diabète sucré de type 2	2	(2,9)	8	(15,1)
Troubles cardiaques	11	(15,9)	22	(41,5)
<b>Valeur biologique</b>				
DFGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), moyenne (ET)	75,5	(16,4)	80,5	(24,1)

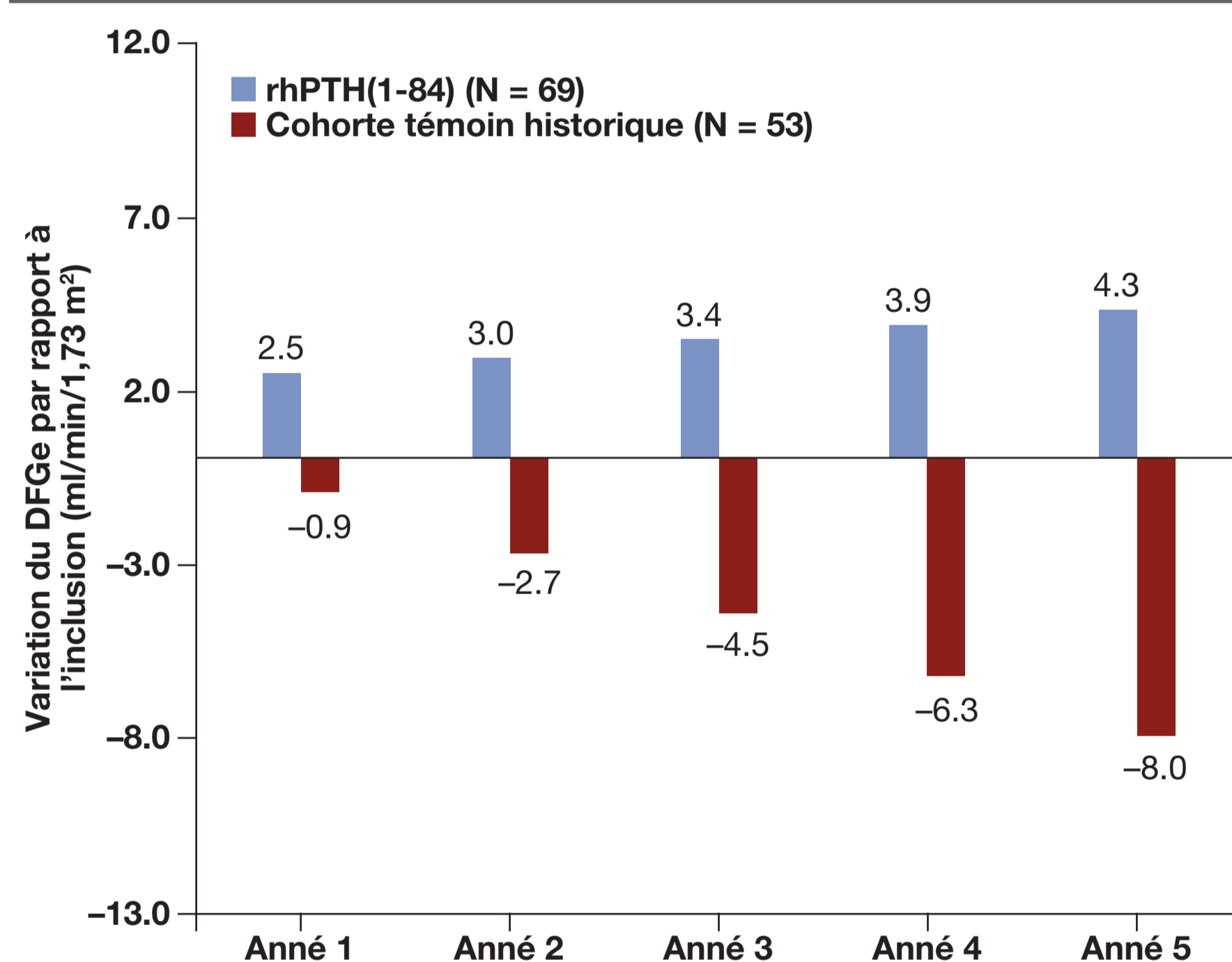
## RÉSULTATS

Figure 2. Variation prédite du DFGe par rapport à l'inclusion d'après des modèles de régression non ajustés



- La variation prédite du DFGe par rapport à l'inclusion a été stable sur 5 ans de suivi dans la cohorte rhPTH(1-84).
- La variation prédite du DFGe par rapport à l'inclusion a montré une tendance décroissante sur 5 ans de suivi dans la cohorte témoin historique.

Figure 3. Variation prédite du DFGe aux années 1 à 5 d'après un modèle de régression ajusté



- Après ajustement,<sup>9</sup> la différence de variation annuelle du DFGe entre les patients traités par rhPTH(1-84) et les patients témoins sur un suivi de 5 ans était de 2,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (valeur de  $p < 0,001$ ).
- La variation prédite du DFGe après 5 ans était de +4,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> chez les patients traités par rhPTH(1-84), contre -8,0 dans la cohorte témoin historique.

### Analyse de sensibilité sur 3 ans:

- Une analyse de sensibilité basée sur des approches analytiques similaires a été menée sur un suivi de 3 ans pour capturer davantage de patients (p. ex., ceux n'ayant pas de données après 5 ans de suivi).
- La tendance de la variation du DFGe sur un suivi de 3 ans était cohérente avec la tendance sur un suivi de 5 ans:
  - La variation prédite du DFGe par rapport à l'inclusion d'après un modèle de régression non ajusté était stable dans la cohorte rhPTH(1-84), tandis qu'une tendance décroissante était observée dans la cohorte témoin historique sur un suivi de 3 ans.

- La différence de variation annuelle du DFGe entre les patients traités par rhPTH(1-84) et les patients témoins sur un suivi de 3 ans était de 3,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (valeur de  $p < 0,001$ ).
- La variation prédite du DFGe après 3 ans selon le modèle ajusté était de +4,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> chez les patients traités par rhPTH(1-84), contre -7,2 dans la cohorte témoin historique.

### Limitations de l'étude:

- Comme pour toute analyse rétrospective, il est possible que les résultats soient influencés par des différences non observées ou non mesurées entre les cohortes de l'étude.
- En raison de la méthodologie de l'étude, qui prévoyait la création rétrospective de cohortes à partir de bases de données existantes, les antécédents médicaux et l'utilisation concomitante de traitements peuvent ne pas sembler équilibrés à l'inclusion.
- La présente méthodologie avait pour but de minimiser les différences entre populations, en exigeant des critères d'inclusion/exclusion similaires pour les deux cohortes de l'étude et en incorporant des modèles multivariés pour ajuster les caractéristiques à l'inclusion ayant une importance clinique, comme les données démographiques, les antécédents médicaux (p. ex., diabète, hypertension), le DFGe à l'inclusion et les médicaments pouvant influencer sur la valeur de DFGe.

## CONCLUSIONS

- Après ajustement pour les facteurs de confusion connus, les patients de la cohorte témoin historique souffrant d'HPT chronique non traités par rhPTH(1-84) ont montré un déclin significatif du DFGe moyen par rapport aux patients de la cohorte recevant la rhPTH(1-84) sur une période de 5 ans.
- Cette analyse est considérée comme génératrice d'hypothèses. Des recherches ultérieures se justifient pour confirmer et explorer le mécanisme sous-tendant les résultats de l'étude actuelle.

## RÉFÉRENCES

- Abate EG et al. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017, vol. 7, p. 172.
- Bilezikian JP et al. *J Bone Miner Res*. 2011, vol. 26 (n° 10), p. 2317-2337.
- Natpar® (parathormone) EMA, résumé des caractéristiques du produit. Shire Pharmaceuticals Ireland Limited, Dublin, Irlande. 2017
- Clarke BL et al. *Endocrine Abstracts*. 2015, vol. 37, OC3.5.
- Clarke BL et al. *Endocrine Abstracts*. 2017, vol. 49, GP47.
- Mannstadt M et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013, vol. 1 (n° 4), p. 275-283.
- Bilezikian JP et al. *Clin Ther*. 2017, vol. 39 (n° 10), p. 2096-2102.
- Levey AS et al. *Ann Intern Med*. 2009, vol. 150 (n° 9), p. 604-12
- Ajustement pour l'âge, le sexe, les antécédents d'hypocalcémie, d'hypercalcémie, d'hypertension, de diabète de type 2 et de troubles cardiaques, l'utilisation concomitante de médicaments et le DFGe à l'inclusion.

## LIENS D'INTÉRÊTS

Kristina Chen et Nicole Sherry sont des employés de Shire. Alan Krasner était un employé de Shire au moment où la recherche a été achevée. Elyse Swallow, Jing Zhao, Jessie Wang, Fan Mu et James Signorovitch sont des employés d'Analysis Group, Inc., qui a reçu un paiement de la part de Shire pour une recherche sous contrat. Mishaela Rubin, Markus Ketteler et John Bilezikian fournissent des services de consultation clinique et de recherche pour Shire. Cette recherche a été financée par Shire Human Genetic Therapies, Inc., Lexington, MA, États-Unis. Le support graphique, financé par Shire, a été fourni par Complete Healthcare Communications, LLC, une société du groupe CHC (West Chester, PA, USA).

2 façons d'accéder à des affiches électroniques respectueuses de l'environnement

Scannez le code QR



Accès en ligne:

[www.shirecongressposters.com/312886](http://www.shirecongressposters.com/312886)  
Aucune information personnelle n'est stockée - des frais standard peuvent s'appliquer

Girardot-Seguin S, et al. Variation de la fonction rénale chez des patients souffrant d'hypoparathyroïdie chronique traités par parathormone humaine recombinante (rhPTH[1-84]) et des patients d'une cohorte témoin historique recevant le traitement standard

Poster présenté au Société Française d'Endocrinologie 35ème Congrès National 2018, 12-15 Septembre 2018, Nancy, France