

# Suivi sur 5 ans des patients adultes déficitaires en hormone de croissance traités par GENOTONORM® en France données issues de la base KIMS France

P. Touraine<sup>a</sup>, F. Borson-Chazot<sup>b</sup>, T. Brue<sup>c</sup>, B. Delemer<sup>d</sup> pour les médecins de l'étude KIMS.

<sup>a</sup> Service d'endocrinologie et des maladies de la reproduction. Centre maladies rares endocrinologie de la croissance, IE3M, Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière Charles Foix, AP-HP

<sup>b</sup> Fédération d'Endocrinologie Lyon Est, Groupement Hospitalier Est, Bron

<sup>c</sup> Service d'endocrinologie, hôpital de la Timone, AP-HM, Marseille

<sup>d</sup> Service d'endocrinologie, diabète et nutrition, Hôpital Robert Debré, CHU de Reims, Reims

## INTRODUCTION

Genotonorm® a été la première hormone de croissance recombinante (GH) commercialisée en France en 1989.

En 2000, la Commission de la Transparence a demandé à tous les laboratoires concernés, qu' « un suivi longitudinal de tout patient adulte soit mis en place dès l'instauration du traitement ».

En réponse à cette demande, les laboratoires ont mis en place des études de cohorte observationnelles de patients, traités par GH, suivis pendant 5 ans, et avec un plan d'analyse statistique (PAS) commun des données recueillies.

PFIZER assurant un suivi des patients adultes traités par Genotonorm® par l'intermédiaire du KIMS (Pfizer International Metabolic Database), PFIZER a choisi de recueillir les données requises via les cahiers d'observation de cette étude observationnelle, prospective, longitudinale, multicentrique.

L'objectif principal était d'apprécier le bon usage du traitement par la caractérisation des patients mis sous traitement, la connaissance de l'évolution des facteurs de réponse au traitement et des modalités de suivi des patients sur 5 ans.

## PATIENTS ET METHODES

L'étude a été réalisée auprès des médecins habilités à prescrire la GH chez les patients adultes en France. Le seul critère d'inclusion des patients dans la présente étude était : adulte, présentant un déficit en hormone de croissance (GHD) et traité par Genotonorm® au moment de l'inclusion.

Le protocole ne prévoyait aucun critère de non inclusion.

Selon le PAS, commun aux 5 laboratoires, le respect des conditions de prescription des GH devait être appréhendé, en concordance avec la fiche d'information thérapeutique (FIT) des produits, par l'évaluation des paramètres suivants :

- Âge à la mise sous traitement inférieur à 60 ans chez les patients avec initiation du traitement à l'inclusion dans l'étude
- Diagnostic de déficit somatotrope sévère établi
- Autres déficits hypophysaires substitués, sauf pour le déficit en prolactine
- Dose initiale comprise entre 0,15 mg par jour et 0,3 mg par jour - Pour les patients dont le traitement à l'âge adulte est initié à l'inclusion dans l'étude
- Dose d'entretien inférieure ou égale à 1 mg par jour
- Arrêt du traitement dans les 6 mois après le diagnostic d'aggravation de la tumeur hypophysaire
- Adaptation de la posologie ou arrêt temporaire du traitement en fonction d'un taux d'IGF1 élevé (supérieur à la norme supérieure) dans les 6 mois suivant l'augmentation du taux d'IGF1.
- Les autres critères étaient l'évolution des facteurs de réponse au traitement, les modalités de suivi du traitement par GH par les médecins et la tolérance

L'analyse est descriptive et les n (%) patients et moyenne ± écart-type présentés.

## RESULTATS

L'étude a été mise en place dans l'ensemble des centres traitant des patients adultes par Genotonorm® pour GHD entre 2003 et 2006 soit 83 centres. Certains patients ont changé de centre pendant l'étude et le suivi a été continué dans le centre de transfert.

Au total, 340 patients ont été inclus entre le 10 mars 2003 et le 02 octobre 2006.

A la fin de l'étude, 47 (13,8%) des 340 patients inclus étaient perdus de vue et 203 (59,7%) avaient été traités par Genotonorm® au moins 5 ans dans l'étude. Cependant, 199/340 (58,5%) patients ont réalisé une visite de suivi dans l'intervalle de temps défini dans le PAS pour la visite à 5 ans. La durée médiane de suivi dans l'étude a été de 56 mois (42 mois ; 62 mois).

### Caractéristiques des patients à l'inclusion

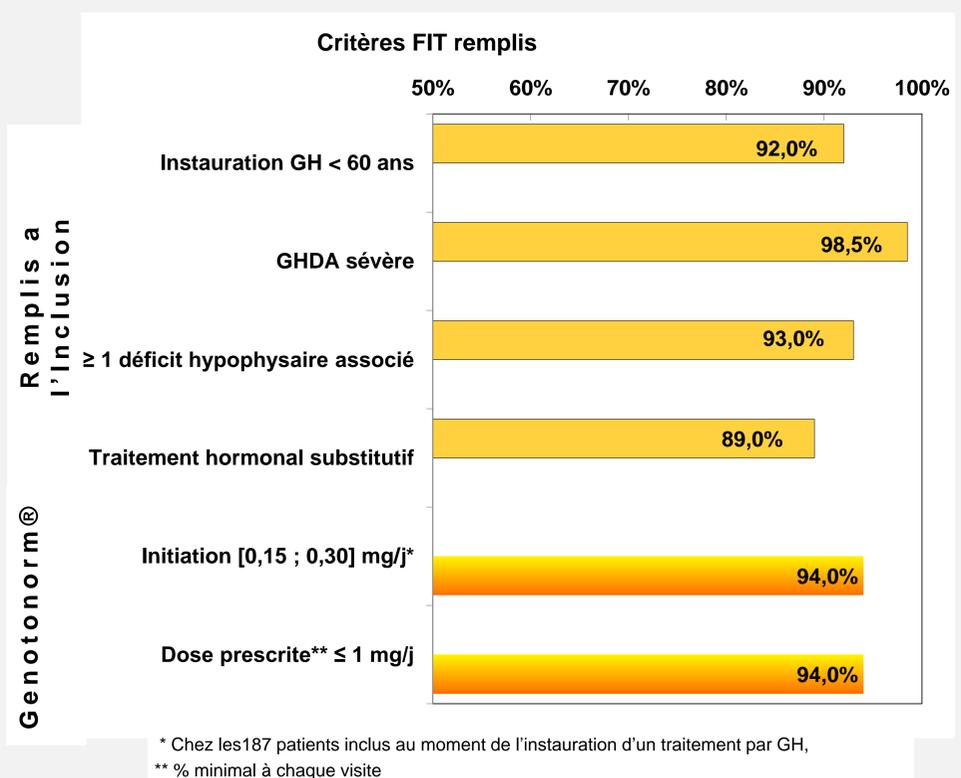
Les patients étaient majoritairement des femmes [186 (54,7%) femmes]. Chez 22 patients l'étiologie du GHD est inconnue mais le diagnostic de GHD a été posé à l'âge adulte chez au moins 75% d'entre eux.

### Caractéristiques des patients à l'inclusion selon l'âge de début du GHD

	Déficit apparu pendant l'enfance	Déficit apparu à l'âge adulte
<b>n (%) patients inclus</b>	<b>120 (35,3%)</b>	<b>198 (58,2%)</b>
<b>Age au diagnostic de la pathologie hypophysaire (ans)</b>	<b>7,9 ± 4,7</b>	<b>36,0 ± 13,4</b>
<b>Age au diagnostic du déficit en GH (ans)</b>	<b>14,5 ± 11,5</b>	<b>44,3 ± 11,5</b>
<b>Age à l'inclusion dans l'observatoire (ans)</b>	<b>25,2 ± 9,3</b>	<b>47,5 ± 11,1</b>
<b>Etiologie de la pathologie hypophysaire :</b>		
<b>Déficit acquis</b>	<b>64 (53,3%)</b>	<b>186 (93,9%)</b>
<b>Déficit congénital</b>	<b>41 (34,2%)</b>	<b>7 (3,5%)</b>
<b>Déficit idiopathique</b>	<b>15 (12,5%)</b>	<b>5 (2,5%)</b>

Deux cents quatre (75,0%) des patients avec un déficit acquis (GHDA) avaient une tumeur.

## Critères de la FIT



Le taux d'IGF1 double dès le 2<sup>ème</sup> mois de traitement et reste stable entre 1 an et 2 ans puis diminue un peu la 3<sup>ème</sup> année et se stabilise jusqu'à la fin de l'étude avec une valeur médiane à plus de 2 fois le taux d'IGF1 initial (médiane à 5 ans 168,5 µg/L versus une médiane initiale de 73,0 µg/L).

## Surveillance de la taille tumorale et de la tolérance

Une augmentation de la taille de la tumeur a été rapportée chez 7 patients entraînant l'arrêt de Genotonorm® chez 1 patient et chez un de ces patients, Genotonorm® avait été arrêté environ 2,5 ans avant la mise en évidence d'une aggravation de la tumeur à l'imagerie.

Les données de tolérance rapportées étaient en accord avec le profil de tolérance connu de Genotonorm®.

## CONCLUSION

La prescription de Genotonorm® chez l'adulte et le suivi du traitement sont, en France, dans la grande majorité des cas, conformes aux recommandations.

Les auteurs remercient les médecins et les patients pour leur participation à l'étude.