P011 Suivi sur 5 ans des patients adultes déficitaires en hormone de croissance traités par Umatrope®

Imane Benabbad[1], Philippe Chanson[2], Philippe Touraine[3], Brigitte Delemer[4], Florence Chartier[5], Hélène Sapin[5]

[1]Département médical, endocrinologie et diabète, Lilly France, 92521 Neuilly-sur-Seine cedex, France; [2]Service d'endocrinologie et des maladies de la reproduction, INSERM U 693, GHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France; [3]Service d'endocrinologie et de médecine de la reproduction, CHU Paris-GH la Pitié Salpêtrière - Charles Foix , 75013 Paris, France;
[4]Service d'endocrinologie, diabétologie-nutrition CHU de Reims - Hôpital Robert Debré, 51092 Reims Cedex, France; [5]Lilly France, 92521 Neuilly-sur-Seine cedex, France.

CONTEXTE

Indication

- Umatrope® est indiqué dans le traitement substitutif chez le sujet adulte présentant un déficit en hormone de croissance sévère (GHD): le déficit hypophysaire est acquis pendant l'enfance et persistant à l'âge adulte (GHDE), ou acquis à l'âge adulte (GHDA), secondaire à une pathologie hypothalamo-hypophysaire et associé au minimum à un autre déficit hormonal hypophysaire (excepté le déficit en prolactine) (1).

Etude observationnelle internationale HypoCCS

- En France, les patients adultes présentant un GHD traités par Umatrope® ont été suivis en conditions réelles de traitement dans le cadre de l'étude observationnelle internationale HypoCCS (2,3).

Caractéristiques des patients et données de suivi

- Ce poster rappelle les caractéristiques des patients français inclus et présente les données de suivi jusqu'à 5 ans issues de cette étude.

GHDE, déficit acquis dans l'enfance; GHDA, déficit acquis à l'âge adulte

OBJECTIFS

- Décrire les caractéristiques des patients déficitaires en hormone de croissance (GHD) traités par Umatrope®;
- Apprécier le bon usage du traitement: suivi de la posologie d'Umatrope®, évolution des paramètres cliniques et biologiques;
- Evaluer la tolérance du traitement.

POPULATION ET METHODES

- **Population :** patients adultes, déjà traités par Umatrope® ou devant initier un traitement par Umatrope®, informés du recueil des données les concernant.
- **Méthodes :** recueil prospectif des données avec suivi annuel des patients pendant au moins 5 ans, visites assurées par un médecin endocrinologue.
- **Analyse:** l'analyse concerne les patients de la cohorte française inclus entre août 2003 et mai 2008 et suivis jusqu'en septembre 2012 (analyse descriptive, pas de test statistique comparatif).

RÉSULTATS

Population d'analyse

L'analyse porte sur **347 patients**, inclus et suivis par les médecins endocrinologues de **60 centres**:

- Le déficit en GH est apparu dans l'enfance, GHDE: **106 patients (30,5%)**
- Le déficit en GH est apparu à l'âge adulte, GHDA: **233 patients (67,1%)***
- **260 patients** ont initié le traitement par GH à leur entrée dans l'étude.

Caractéristiques des patients à l'entrée dans l'étude

	GHDE N=106	GHDA N=233	Total N= 347*
Age (ans): moyenne (ET)			
• au diagnostic de la pathologie hypophysaire	10,0 (10,1)	36,2 (11,4)	27,8 (16,4)
• au diagnostic du déficit en GH	11,3 (10,7)	40,5 (12,2)	31,4 (18,0)
Traitement par GH à l'âge adulte:			
• initié antérieurement à l'étude: n (%)	33 (31,1%)	49 (21,0%)	87 (25,1%)
• initié à l'entrée dans l'étude: n (%)	73 (68,9%)	184 (79,0%)	**260 (74,9%)**

**L'origine du déficit est indéterminée pour 8 patients*

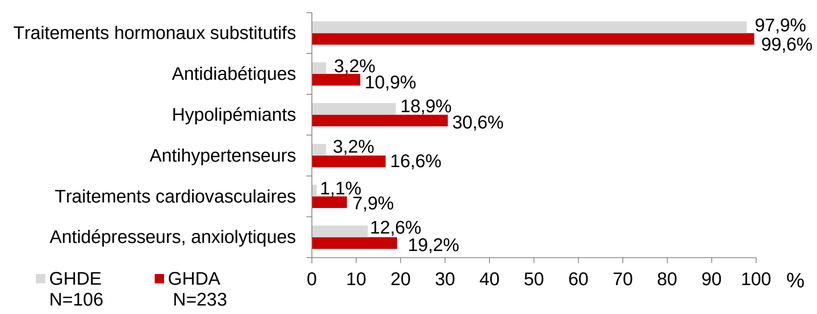
Tableau 1: Caractéristiques de la pathologie hypophysaire dans la population d'analyse

Population totale d'analyse	GHDE N=106	GHDA N=233	Total N= 347*
Age à l'entrée (ans): moyenne (ET)	30,4 (12,0)	47,4 (10,8)	42,0 (13,7)
Homme / femme: n	56/50 (52,8/47,2)	114/119 (48,9/51,1)	175/172 (50,4/49,6)
Etiologie du déficit hypophysaire: n			
Idiopathique	11 (10,4%)	5 (2,1%)	16 (4,6%)
Congénital	16 (15,1%)	1 (0,4%)	17 (4,9%)
Acquis	79 (74,5%)	227 (97,4%)	306 (88,2%)
Si déficit acquis, tumeur: n			
Oui	54 (68,4%)	171 (75,3%)	225 (73,5%)
Non	25 (31,6%)	56 (24,7%)	81 (26,5%)
Si tumeur, adénome: n			
Oui	2 (3,7%)	127 (74,3%)	129 (57,3%)
Non	52 (96,3%)	44 (25,7%)	96 (42,7%)
Au moins 1 test de stimulation de la sécrétion de GH pratiqué**: n	97 (91,5%)	219 (94,0%)	317 (91,4%)
Au moins un déficit hormonal autre, associé au déficit en GH: n	89 (84,0%)	218 (93,6%)	314 (90,5%)

*ET, écart type *L'origine du déficit en GH est indéterminée pour 8 patients. ** test d'hypoglycémie insulinique réalisé chez 66 patients GHDE (62,3%) et chez 166 patients GHDA (71,2%).*

Figure 1: Traitements concomitants à l'entrée dans l'étude – Patients avec au moins un traitement concomitant (N=332)

A l'inclusion dans l'étude, 332/347 patients (95,7%) reçoivent au moins un traitement concomitant (GHDE: 95/106 patients, 89,6% ; GHDA: 229/233 patients, 98,3%):



Suivi des patients

Dans la population d'analyse (347 patients, 100%):

- Une visite à 1 an est disponible pour 53,0% des patients, une visite à 2 ans pour 76,7%, à 3 ans pour 64,0%, à 4 ans pour 62,0% des patients; **181 patients (52,2%) ont des données de suivi à 5 ans analysées** (GHDE, 56; GHDA, 121).
- 106 patients (30,5%; GHDE, n=27; GHDA, n=76) ont arrêté définitivement le traitement, en moyenne 26 mois (± 20) après leur inclusion dans l'étude. L'arrêt (connu pour 35 patients) était motivé par un événement indésirable (11 patients) ou par l'inefficacité du traitement (6 patients).

Suivi du traitement par Umatrope®

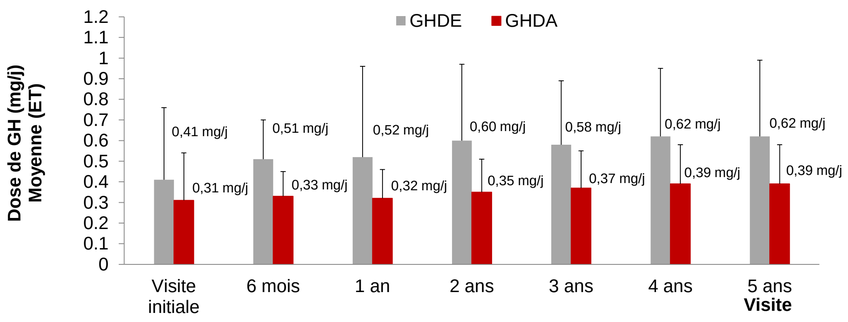
Population de patients ayant initié le traitement à l'âge adulte à l'entrée dans l'étude (N=260):

- GHDE: à l'initiation, la dose moyenne d'Umatrope® prescrite est de 0,41 ± 0,35 mg/jour ([Q1; Q3] = [0,20; 0,40 mg/j]); elle progresse ensuite au cours du suivi et à 5 ans, la dose moyenne prescrite est de 0,62 ± 0,37 mg/jour.
- GHDA: à l'initiation, la dose moyenne d'Umatrope® prescrite est plus faible (0,31 ± 0,23 mg/jour; [Q1; Q3] = [0,20; 0,30 mg/j]); elle se stabilise ensuite au cours du suivi et à 5 ans, la dose moyenne prescrite est de 0,39 ± 0,19 mg/jour.

Population totale d'analyse (N=347):

Seuls 14 patients ont reçu une dose d'Umatrope® ≥ 1 mg/j à un moment donné du suivi (GHDE, 11 patients; GHDA, 3 patients).

Figure 2: Evolution de la dose d'Umatrope® au cours du suivi - Patients ayant initié le traitement à l'âge adulte à l'entrée dans l'étude (n=260)



Suivi des caractéristiques cliniques

Les paramètres cliniques évalués restent stables au cours du suivi, avec des résultats comparables pour les patients GHDE et GHDA (population ayant initié le traitement à l'âge adulte à l'entrée dans l'étude, n=260).

Figure 3a: Suivi de l'indice de masse corporelle – patients ayant initié le traitement à l'âge adulte à l'entrée dans l'étude (n=260)

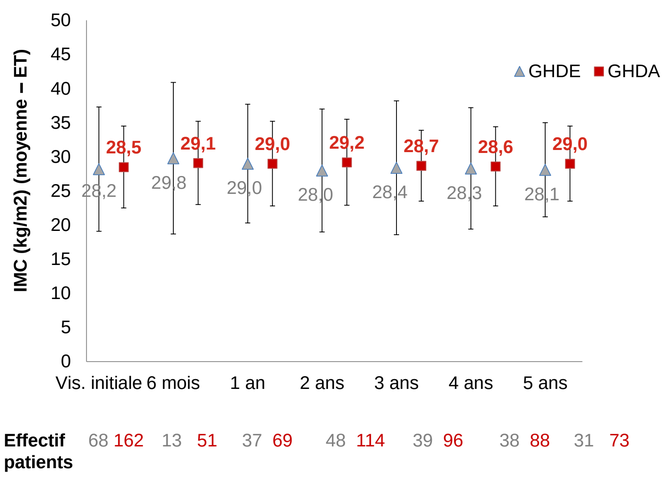
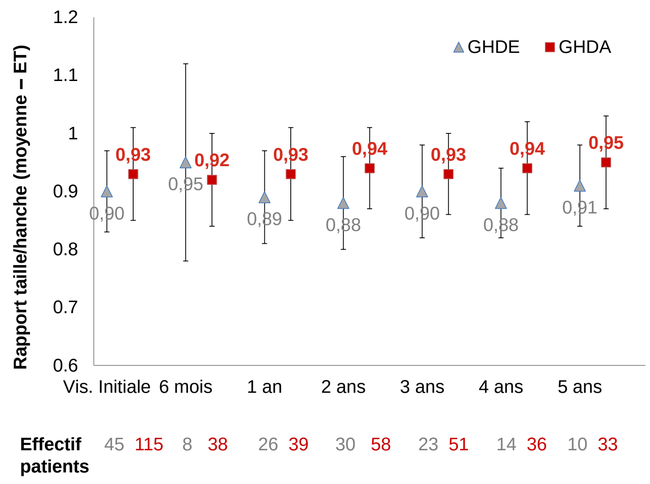


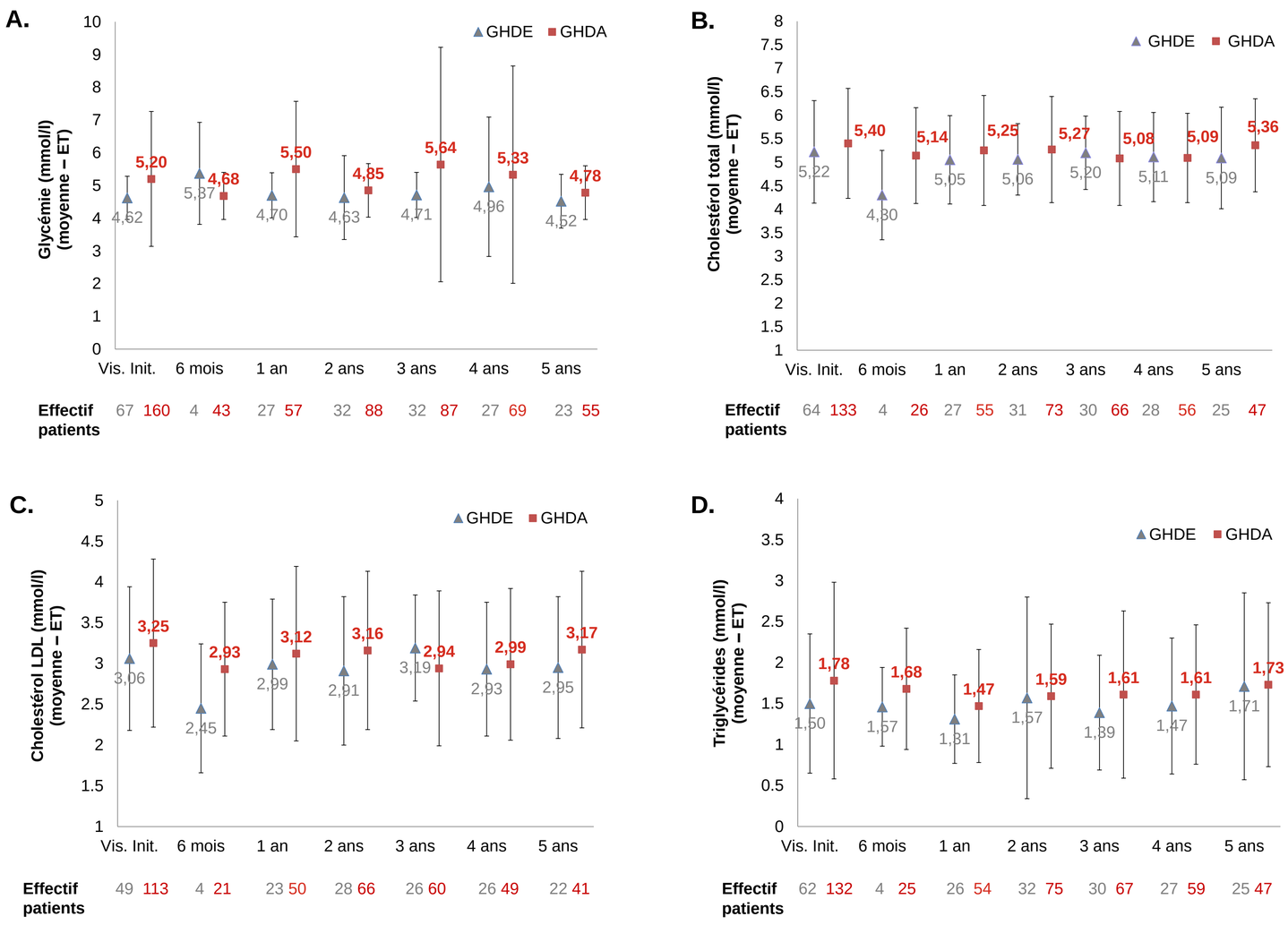
Figure 3b: Suivi du rapport taille/hanche – patients ayant initié le traitement à l'âge adulte à l'entrée dans l'étude (n=260)



Suivi des paramètres biologiques

Les valeurs moyennes des paramètres sanguins (cholestérol total, LDL, triglycérides, glycémie) restent stables au cours du suivi, avec des résultats comparables pour les patients GHDE et GHDA (population ayant initié le traitement à l'âge adulte à l'entrée dans l'étude, n=260).

Figure 4a: Evolution du profil lipidique et de la glycémie - patients ayant initié le traitement à l'âge adulte à l'entrée dans l'étude (n=260)



Exposition au traitement

La durée d'exposition au traitement par Umatrope® pendant l'étude* est en moyenne de 40 mois dans la population totale.

Durée d'exposition dans l'étude (mois)	GHDE N=106	GHDA N=233	Total N=347
Moyenne (ET)	43,7 (20,0)	38,1 (21,8)	39,8 (21,5)
Médiane	53	45	48
Q1; Q3	33; 59	20; 58	23; 58
Min; max	0; 65	0; 65	0; 65

ET, écart type
**pour un patient donné: intervalle entre la date d'entrée et la date de la dernière visite dans l'étude.*
La durée prévue de suivi dans l'étude était de 5 ans..

Tolérance

Population totale (N=347 patients):

60 patients (17.3%) ont présenté au moins un événement indésirable grave **EIG**;

227 patients (65,4%) ont présenté au moins un événement indésirable **EI**.

Evénements indésirables graves EIGs

26 EIGs ont été déclarés chez 19 patients GHDE (19/106, 17,9%*);

73 EIGs ont été déclarés chez 40 patients GHDA (40/233, 17,2%*).

**un EIG a été également déclaré chez 1 patient dont l'origine du déficit n'était pas renseignée.*

2 EIGs, potentiellement liés au traitement, ont été suivis du décès de 2 patients :

- Cas 1 : Suspicion de récidive de craniopharyngiome ou d'apparition d'un méningiome (homme, 20 ans)
- Cas 2 : Progression d'un carcinome hypophysaire (homme, 66 ans).

Les EIGs déclarés au cours de l'étude ne sont pas nouveaux, ni différents des événements indésirables décrits dans le RCP d'Umatrope®.

Tableau 2: Evénements indésirables

Un événement indésirable EI au moins a été déclaré chez 227 patients (65,4%) : 67/106 patients GHDE (63,2%) et 155/233 patients GHDA (66,5%).

Evénement indésirable (EI)	Patients : N (%) Total, 347 (100%)
Au moins 1 EI	227 (65,4%)
EI déclaré chez plus de 10 patients :	
Dépression	33 (9,5%)
Céphalées	23 (6,6%)
Asthénie	21 (6,1%)
Arthralgie	17 (4,9%)
Ostéopénie	16 (4,6%)
Hypertension artérielle	14 (4,0%)
Dyslipidémie	12 (3,5%)
Œdème périphérique	12 (3,5%)
Syndrome d'apnée du sommeil	11 (3,2%)

CONCLUSION

- Cette étude a permis de décrire les caractéristiques de 347 patients adultes déficitaires en GH traités par Umatrope® (GHDE, 31%; GHDA, 67%), et de suivre ces patients jusqu'à 5 ans, en situation réelle de traitement.
- 260 patients ont initié le traitement par Umatrope® à l'entrée dans l'étude. La dose moyenne d'Umatrope®, plus élevée pour les patients GHDE à la visite initiale (0,41 mg/j), a augmenté au cours du suivi; chez les patients GHDA, la dose moyenne d'Umatrope® était plus faible à la visite initiale (0,31 mg/j); elle est restée stable pendant la durée du suivi.
- Dans les deux groupes (GHDE, GHDA), les patients étaient en surpoids au début de l'étude et à la fin du suivi. Il n'a pas été observé d'évolution particulière de la glycémie ni du profil lipidique pendant la durée du suivi dans ces groupes.
- La durée moyenne d'exposition à Umatrope® pendant l'étude est de 40 mois. Le profil de tolérance reste conforme à celui décrit dans le RCP du produit.

Conflit d'intérêt :

IB, FC, HS: Laboratoires Lilly France. BD: conférence rétribuée, invitation à des congrès par les Laboratoires Eli Lilly. PC: a reçu, en tant que responsable du département d'Endocrinologie et des maladies de la reproduction, Hôpitaux Universitaires Paris Sud, bourses de recherche et d'enseignement des Laboratoires Ipsen, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer; a participé, comme investigateur principal (coordinateur), à des études cliniques financées par les Laboratoires Novartis, Pfizer, Ipsen, Italpharmaco, Antisense, Prolor Biotech; est membre de Comités Consultatifs des Laboratoires Ipsen, Novartis, Viropharma; a été membre du Comité Consultatif de l'étude HypoCCS sponsorisée par Eli Lilly; a donné des conférences pour le compte des Laboratoires Ipsen, Novartis et Pfizer; tous les frais et honoraires sont versés à son institution. PT : membre du comité scientifique consultation de l'étude KIMS (Pfizer); honoraires reçus des Laboratoires Ipsen, Pfizer, Sandoz.

Remerciements :

Les auteurs remercient l'ensemble des centres investigateurs ayant participé en France à l'étude HypoCCS et Catherine Soubrouillard (Eltium, France) et Rx Communications (Mold, UK) pour leur assistance dans la préparation du poster, financée par Eli Lilly & Company.

Références :

1. Umatrope®: Résumé des Caractéristiques du produit (Mise à jour, le 13/12/2013). http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Product_Information/human/000249/WC500058311.pdf
2. Child CJ, Conroy D, Zimmermann AG et al. Incidence of primary cancers and intracranial tumor recurrences in GH-treated and untreated adult hypopituitary patients: analyses from the Hypopituitary Control and Complications Study. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: 779-790.
3. Hartman ML, Wu R, Crowe BJ et al. Prospective surveillance of GH-deficient adults : comparison of GH-treated vs untreated patients. *JCEM* 2013; 98: 980-988.