Traitement par Omnitrope® de patients adultes présentant un déficit somatotrope sévère : résultats intermédiaires de l'étude PATRO Adults en France

PA-008

P. Rodien[1], P. Chanson[2], B. Darné[3]

[1]CHU d'Angers, Angers, FRANCE ; [2]Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, FRANCE ; [3]Monitoring Force Group, Maisons Laffitte Cedex, FRANCE

Introduction

- Cliniquement, les adultes atteints de déficit en Hormone de Croissance (GHD) présentent des anomalies métaboliques et lipidiques, une modification de la composition corporelle (augmentation de la masse grasse et diminution de la masse maigre), une altération des capacités physiques et une détérioration de la qualité de vie (QdV)[1].
- Le GHD peut survenir au cours de l'enfance ou apparaître à l'âge adulte. L'objectif du traitement par l'hormone de croissance (GH) est de restaurer la qualité de vie, la composition corporelle, les facteurs lipidiques et le risque cardiovasculaire, en particulier chez les patients atteints d'un GHD sévère[2,3].
- La substitution par GH est bénéfique tout au long de la vie et son efficacité a été démontrée en termes de composition corporelle, de capacités physiques, d'intégrité du squelette, de profil lipidique sanguin et de QdV globale chez les adultes présentant un GHD[3].
- Les recommandations de bonnes pratiques cliniques ont estimé les risques associés au traitement par GH comme faibles[3]. Néanmoins, des études cliniques au long terme sont nécessaires afin d'évaluer les risques potentiels associés au traitement de substitution par GH chez l'adulte, comme celui d'induire une intolérance au glucose ou un diabète sucré, ou de favoriser une récidive de tumeur hypothalamo-hypophysaire ou le développement d'un cancer[3].
- Omnitrope® (somatropine, Sandoz) est une GH humaine recombinante (rhGH) approuvée par l'Agence européenne des médicaments dans le traitement de l'adulte souffrant de GHD acquis pendant l'enfance ou à l'âge adulte. Son autorisation a été accordée en 2006, sa qualité, sa sécurité et son efficacité étant comparables à celles du produit de référence, Genotropin® (Pfizer)[4].
- L'étude en cours de patients traités par Omnitrope® « PAtients TReated with Omnitrope® » (PATRO) Adults est une étude observationnelle internationale de surveillance post-autorisation (PMS) démarrée en 2007[5–7].
- Nous présentons dans ce document, les résultats d'une analyse intermédiaire des données françaises. En complément des objectifs principaux de l'étude internationale PATRO Adults, l'objectif de PATRO Adults France est de décrire le profil d'utilisation d'Omnitrope® en pratique courante en France.

Méthodes

Schéma et objectifs de l'étude

- L'étude PATRO Adults est une étude multicentrique, longitudinale, non interventionnelle qui inclut des patients adultes recevant un traitement par Omnitrope® et ayant reçu ou non un traitement par une autre rhGH avant de commencer le traitement par Omnitrope® [5].
- L'objectif principal de l'étude porte sur la sécurité à long terme (p. ex. les risques d'intolérance au glucose ou de diabète et la survenue de tumeurs malignes)[5].
- Tous les patients éligibles fournissent un consentement éclairé avant leur entrée dans l'étude et l'administration d'Omnitrope® [8].

Évaluations

- Les données ont été collectées dans sept établissements spécialisés en endocrinologie adulte en France, au cours des visites de routine des patients entre juillet 2011 et la date limite pour l'analyse du 1er septembre 2016.
- Le critère principal de sécurité était la fréquence des événements indésirables (EI), et particulièrement le diabète sucré, les tumeurs malignes, les anévrismes cérébraux et les hémorragies intracrâniennes.
- Les évaluations d'efficacité ont été basées sur :
  - des mesures anthropométriques incluant le poids, le tour de taille, le tour de hanche, le rapport entre le tour de taille et le tour de hanche, la composition corporelle, la densitométrie corporelle, l'indice de masse corporelle (IMC) ;
  - les concentrations d'insulin like growth factor-I (IGF-I), la QdV.

Résultats

Caractéristiques des patients au début du traitement par Omnitrope® (baseline)

- En septembre 2016, 27 patients ont été inclus dans l'étude. Les caractéristiques des patients inclus sont présentées dans le tableau 1.
- La plupart des patients (n = 18 ; 67 %) présentaient un GHD acquis à l'âge adulte ; 9 patients (33 %) présentaient un GHD acquis pendant l'enfance.
- La plupart des patients (n = 23 ; 85 %) présentaient un GHD associé à un autre déficit hypophysaire, et dans 74 % des cas (n = 20) il s'agissait d'un déficit thyréortrope, 67 % (n = 18) des patients étaient atteints de troubles du métabolisme et de la nutrition (obésité, hypercholestérolémie, carence en vitamine D).
- Neuf patients (33 %) avaient reçu un traitement préalable par GH.

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Acquis à l'âge adulte (n = 18)	Acquis au cours de l'enfance (n = 9)	Total (n = 27)
Sexe, n (%)			
Homme	8 (44,4)	6 (66,7)	14 (51,9)
Femme	10 (55,6)	3 (33,3)	13 (48,1)
Âge moyen (σ) au début de l'étude, ans			
	43,8 (14,1)	29,8 (12,3)	39,1 (14,9)
Classe d'âge au début de l'étude, ans			
< 25	2 (11,1)	4 (44,4)	6 (22,2)
25–60	15 (83,3)	5 (55,6)	20 (74,1)
> 60	1 (5,6)	0	1 (3,7)
IMC moyen (σ), kg/m²			
Homme	27,3 (7,3)	32,5 (12,4)	29,5 (9,6)
Femme	28,6 (11,3)	30,5 (13,0)	29,1 (11,1)
Type de GHD, n (%)			
Isolé	3 (16,7)	1 (11,1)	4 (14,8)
Combiné	15 (83,3)	8 (88,9)	23 (85,2)
Traitement préalable par GH, n (%)			
Oui	2 (11,1)	7 (77,8)	9 (33,3)
Non	16 (88,9)	2 (22,2)	18 (66,7)

IMC, indice de masse corporelle, GH hormone de croissance, GHD déficit en hormone de croissance, écart type

Posologie

- Chez les patients ayant un GHD acquis à l'âge adulte, la dose initiale médiane d'Omnitrope® était de 0,20 mg/jour (intervalle [min-max] de 0,10 à 0,40) ; la dose de GH a ensuite été augmentée jusqu'à une dose maximale médiane de 0,33 mg/jour (intervalle de 0,10 à 0,60) après 1,5 année.
- Chez les patients ayant un GHD acquis pendant l'enfance, la dose initiale médiane d'Omnitrope® était de 0,26 mg/jour (intervalle de 0,15 à 0,40) ; augmentée jusqu'à une dose maximale de 0,40 mg/jour (intervalle de 0,20 à 1,60) après 2,5 années.
- Les patients ont été traités par Omnitrope® pendant une durée médiane de 38,6 mois (intervalle de 0 à 81) du début de l'étude à la date limite.

Evénement indésirables

- À ce jour, au total, 145 événements indésirables apparus sous traitement ont été rapportés chez 22 (81,5 % patients (Tableau 2). La plupart des EI avaient une intensité légère à modérée (110/145 ; 75,8 %). Peu d'EI (11/145 ; 7,6 %) ont conduit à des modifications du traitement par Omnitrope®.
  - Un EIG de diabète sucré récemment diagnostiqué et confirmé, d'intensité modérée, a été rapporté, chez un patient naïf de traitement par GH avec GHD acquis à l'âge adulte et GHD combiné. L'investigateur n'a pas jugé cet évènement comme lié au traitement
  - Aucun cas d'altération de la tolérance au glucose, d'anomalie de la glycémie à jeun ou de résistance à l'insuline n'a été rapporté.
  - Aucun cas de tumeur maligne n'a été rapporté.
- Globalement, 12 EI soupçonnés d'être liés au traitement ont été rapportés chez 4 patients. Le tableau 3 résume les EI liés au traitement en fonction de l'intensité maximale et des incidences d'EI pour 1000 patients-années.
- Treize patients (48,1 %) ont présenté 19 EI graves ; aucun n'a été signalé comme pouvant être lié au traitement à l'étude. Aucun décès n'a été observé et aucun cas d'EI nécessitant une attention particulière (c.-à-d. anévrisme cérébral, hémorragie intracrânienne) n'a été rapporté.
- Quatre patients (14,8 %) ont interrompu leur participation à l'étude pour différentes raisons (selon l'investigateur) : EI non grave (œdème lié au traitement), concentration d'IGF-1 correcte, absence d'efficacité et refus de recevoir des injections supplémentaires.

Tableau 2. Résumé des événements indésirables survenus dans PATRO Adults France (n = 27)

	GHD Acquis à l'âge adulte (n = 18)		GHD Acquis pendant l'enfance (n = 9)		Total (n = 27)	
	Patients, n (%)	Événements indésirables, n	Patients, n (%)	Événements indésirables, n	Patients, n (%)	Événements indésirables, n
Tous EI	16 (88,9)	92	6 (66,7)	53	22 (81,5)	145
Lien avec le médicament à l'étude*						
Suspecté	3 (16,7)	8	1 (11,1)	4	4 (14,8)	12
Intensité						
Légère	11 (61,1)	51	5 (55,6)	22	16 (59,3)	73
Modérée	9 (50,0)	32	3 (33,3)	5	12 (44,4)	37
Importante	2 (11,1)	2	0	0	2 (7,4)	2
Non déterminé	3 (16,7)	7	3 (33,3)	26	6 (22,2)	33
Modifications du traitement par Omnitrope®						
Pas de modification	15 (83,3)	85	6 (66,7)	49	21 (77,8)	134
Augmentation	1 (5,6)	1	1 (11,1)	1	2 (7,4)	2
Réduction	2 (11,1)	3	0	0	2 (7,4)	3
Interruption	1 (5,6)	2	1 (11,1)	3	2 (7,4)	5
Arrêt définitif	1 (5,6)	1	0	0	1 (3,7)	1
Événements indésirables graves*						
Oui	10 (55,6)	16	3 (33,3)	3	13 (48,1)	19

*Selon le médecin traitant et l'évaluation du sponsor (cas le moins favorable)

Tableau 3. Événements indésirables liés au traitement selon l'intensité maximale dans PATRO Adults (n = 27)

Terme MedDRA préféré	Intensité maximale, n (%) patients				Patients, n (%)	Incidence*
	Légère	Modérée	Importante	Non déterminé		
Arthralgie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (7,4)	2 (7,4)	24,5
Myalgie	0 (0,0)	1 (3,7)	0 (0,0)	1 (3,7)	2 (7,4)	24,5
Paresthésie	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7)	2 (7,4)	24,5
Asthénie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7)	1 (3,7)	12,3
Rétention de liquide	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7)	12,3
Maux de tête	0 (0,0)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7)	12,3
Œdème	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7)	1 (3,7)	12,3
Insomnie initiale	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7)	12,3
Douleur dans les extrémités	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7)	1 (3,7)	12,3

*Défini comme le nombre de patients présentant les EI spécifiés pour 1 000 patients-années. MedDRA, Dictionnaire médical des activités de réglementation (v19.0)

Efficacité

- Dans l'ensemble, il est difficile d'interpréter les résultats de la composition corporelle, la densitométrie corporelle, les valeurs d'IGF-1, les paramètres de laboratoire liés à la thyroïde, le métabolisme du glucose ou des lipides et la QdV, en raison de la taille réduite de l'échantillon et de la proportion importante de données manquantes.
- Globalement, aucune évolution marquée de l'IMC médian n'a été observée au cours de l'étude : 5 ans après le début de l'étude, l'IMC médian était de 25,2 kg/m² (intervalle 24,5 à 52,3) alors que l'IMC médian de référence était de 26,9 kg/m² (intervalle 17,7 à 52,7).
- Globalement, une augmentation des concentrations sériques médianes d'IGF-1 a été observée chez la plupart des patients ainsi qu'une augmentation des valeurs médianes d'IGF-1 (SDS) au cours du temps.
  - A la baseline, les concentrations sériques d'IGF-1 étaient moins élevées chez les patients dont le GHD avait été acquis pendant l'enfance (n = 8, médiane 63,5 µg/l [intervalle 35,0 à 108,0]) en comparaison de celles des patients dont le GHD avait été acquis à l'âge adulte (n = 15, médiane 100,0 µg/l [intervalle 20,0 à 200,0]).
  - Dans les deux sous-groupes, les concentrations sériques médiannes d'IGF-1 ont augmenté après le début de l'étude.
- Le nombre limité de patients et le nombre important de données manquantes ne permettent pas d'évaluation de la QdV. Cependant les patients ayant répondu au questionnaire de QdV (18 évaluations sur 5 ans) tendaient à rapporter une QdV inchangée ou améliorée ; une QdV moins bonne a été signalée trois fois (2 patients) pendant toute la durée de l'étude.

Conclusions

- Les résultats de cette analyse intermédiaire suggèrent qu'Omnitrope® est bien toléré chez les adultes atteints de GHD en France. Un cas de diabète a été diagnostiqué et considéré comme non lié au traitement par l'investigateur. Aucune occurrence de tumeur maligne ni autre question de sécurité n'a été observée.
- Les données de sécurité sont en accord avec les résultats de l'ensemble de l'étude internationale[6] et avec le rapport bénéfice-risque positif connu d'Omnitrope®.
- L'étude internationale PATRO Adults continuera à fournir des données importantes sur la sécurité et l'efficacité d'Omnitrope® dans le traitement des adultes atteints de GHD.

Références

1. Giovannini L et al. *Endocrine Journal* 2015; 62: 1037–1048.
2. Ho KK for the GH Deficiency Consensus Workshop Participants. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 695–700.
3. Molitch ME et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1587–1609.
4. European Medicines Agency: Omnitrope® authorisation details. Disponible sur le site : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000607/human_med_000946.jsp. Vérifié en juillet 2017
5. Beck-Peccoz P et al. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012; 3: 85–91.
6. Beck-Peccoz P et al. 19th European Congress of Endocrinology, Lisbon, Portugal, 20–23 May 2017; Abstract EP912.
7. Ferone D et al. *J Endocrinol Invest* 2017; 40: 669–678.
8. European Medicines Agency: Omnitrope® Summary of product characteristics. Disponible sur le site: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000607/WC500043695.pdf Vérifié en juillet 2017.

Remerciements et mention des intérêts

PC: A reçu des bourses de formation et de recherche d'Ipsen, Novartis, Novo-Nordisk et Pfizer en tant que chef du service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud. PC a été investigateur principal et/ou coordonateur d' essais cliniques sponsorisés par Novartis, Pfizer, Ipsen, Prolor Biotech. PC a été consultant pour Ipsen, Novartis, Viropharma, Novo-Nordisk. PC a été membre de l'Advisory Board de l'étude de suivi HypoCCS sponsorisée par Eli Lilly. PC a donné des conférences pour Ipsen, Novartis, et Pfizer. Tous les honoraires ont été payés à son institution.

BD: Monitoring Force est une société de services et travaille pour différents laboratoires pharmaceutiques dont Sandoz.

Tony Reardon de la société Spirit Medical Communications Ltd, mandatée par Sandoz, a fourni un soutien pour la rédaction médicale.