

ACRONIS, étude observationnelle européenne chez les patients acromégales non contrôlés, traités par pasiréotide à libération prolongée (PAS-LP) : analyse intermédiaire

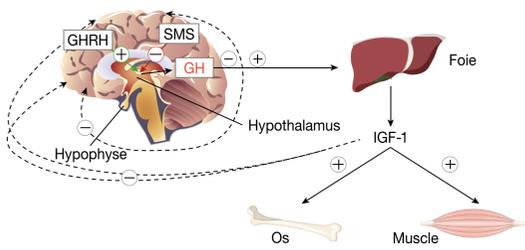
A. Tabarin^a (Pr), O. Chabre^b (Pr), R. Desailoud^c (Pr), P. Chanson^d (Pr), P. Caron^e (Pr), I. Raingard^f (Dr), G. Raverot^g (Pr), B. Verges^h (Pr), F. Archambeaudⁱ (Pr), M. Buccino-Boda^j (Dr), T. Brue^k (Pr), A. Cailleux^l (Dr), C. Schöfl^m (Pr), G. Enderleⁿ (Dr), D. Mesenka^o (Dr), T. Nora^p (Mme), N. Ladarre^p (Dr), B. Delemer^q (Pr)

^aService d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition, CHU Bordeaux, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac, FRANCE ; ^bService d'Endocrinologie -Diabétologie, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, FRANCE ; ^cService d'Endocrinologie, Diabétologie, Nutrition, Hôpital Nord, CHU-UPJV d'Amiens, Amiens, FRANCE ; ^dService d'endocrinologie et des maladies de la reproduction, hôpital de Bicêtre, hôpitaux universitaires Paris-Sud, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Le Kremlin Bicêtre, FRANCE ; ^eService d'Endocrinologie, Maladies métaboliques et Nutrition, Pôle Cardio-Vasculaire et Métabolique, CHU Larrey, Toulouse, FRANCE ; ^fService d'Endocrinologie, Diabète, Maladies métaboliques, CHU de Montpellier, Montpellier, FRANCE ; ^gFédération d'Endocrinologie, Centre de référence maladies rares hypophysaires HYPO, Groupement Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, Lyon, FRANCE ; ^hService d'endocrinologie, Diabétologie, Dijon, FRANCE ; ⁱService d'endocrinologie, hôpital du Cluzeau, Limoges, FRANCE ; ^jService d'Endocrinologie et métabolisme, CHU de Nice Hôpital de Larchet, Nice, FRANCE ; ^kService d'endocrinologie, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, Hôpital de la Conception, Marseille, FRANCE ; ^lINSERM CICCRB1404, CHU de Rouen, Service Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques, F 76000, Rouen, FRANCE ; ^mService d'Endocrinologie et Diabète Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, ALLEMAGNE ; ⁿNovartis Farma SpA, Origgio, ITALIE ; ^oNovartis sro, Prague, RÉPUBLIQUE TCHÈQUE ; ^pNovartis France SAS, Rueil Malmaison, FRANCE ; ^qService d'endocrinologie, Hôpital Robert Debré, CHU de Reims, Reims, FRANCE

Introduction

- L'acromégalie est une maladie secondaire à une production excessive d'hormone de croissance (GH) par un adénome hypophysaire entraînant une croissance squelettique excessive ainsi qu'un élargissement des tissus mous (1, 2).
- La normalisation de l'IGF-1 (insulin-like growth factor-1) est un objectif important dans le traitement de l'acromégalie (Figure 1).

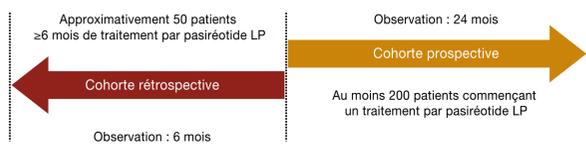
Figure 1. Représentation simplifiée de la neuro-régulation et de l'action de l'hormone de croissance



GHRH, growth hormone-releasing hormone; SMS, somatostatine; GH, growth hormone; IGF-1, insulin-like growth factor-1

- L'acromégalie est habituellement traitée par chirurgie suivie d'un traitement par analogues de la somatostatine (SSA) (3).
- Le pasiréotide à libération prolongée (PAS-LP) est un analogue de la somatostatine de deuxième génération ciblant plusieurs types de récepteurs, avec une affinité plus élevée pour le récepteur de somatostatine de type 5 (SST5) et une affinité légèrement inférieure pour le récepteur de somatostatine de type 2a (SST2a), en comparaison avec les SSAs de 1^{ère} génération, octréotide intramusculaire (i.m.) ou lanréotide autogel (4).
- Le PAS-LP est approuvé en Europe depuis 2015 pour le traitement des patients adultes acromégales pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou n'a pas été curative et qui sont insuffisamment contrôlés par SSA de 1^{ère} génération.
- Pasiréotide LP a été évalué dans deux grands essais multicentriques, randomisés - à la fois chez des patients naïfs de traitement médical (CSOM230C2305) et chez des patients insuffisamment contrôlés par un traitement médical en cours (CSOM230C2402 ; étude PAOLA) (5, 6).
- L'étude ACRONIS (CSOM230C105) est une étude observationnelle européenne en cours qui a pour objectif de fournir des données de vraie vie d'efficacité et de tolérance à long terme de PAS-LP, administré en pratique clinique chez des patients avec un diagnostic confirmé d'acromégalie insuffisamment contrôlée. L'étude comporte une partie rétrospective et une partie prospective (Figure 2).
- L'objectif principal : documenter l'efficacité d'un traitement par PAS-LP dans l'acromégalie, à partir d'une cohorte prospective de patients ; cette cohorte est en cours de recrutement.
- La cohorte rétrospective est composée de tous les patients traités de manière ininterrompue par PAS-LP depuis au moins six mois au jour de l'inclusion dans l'étude.
- Nous présentons ici les résultats de la première analyse intermédiaire de la partie rétrospective.

Figure 2. Design de l'étude



Méthodes (cohorte rétrospective)

- Patients acromégales recrutés dans neuf pays.
- Critères d'inclusion :
 - Diagnostic confirmé d'acromégalie, traité sans interruption depuis au moins 6 mois par pasiréotide à libération prolongée conformément au RCP
 - Age ≥18 ans
 - Consentement éclairé écrit
- Critères d'exclusion :
 - Hypersensibilité connue aux SSAs
 - Contre-indication à l'utilisation de PAS-LP selon le RCP
 - Participation à tout autre essai clinique dans lequel le PAS-LP est administré comme traitement expérimental
 - Patients dans l'incapacité de comprendre la nature de l'étude ou refusant de participer
 - Patientes enceintes ou allaitantes, ou en âge de procréer sans méthode efficace de contraception
- Objectifs de l'analyse de la cohorte rétrospective :
 - Résultats d'efficacité de traitement par PAS-LP à six mois
 - Proportion de patients avec un taux d'IGF-1 <LSN et un taux de GH <1 µg/L
 - Proportion de patients avec un taux d'IGF-1 <1,3 x LSN et un taux de GH <1 µg/L
 - Proportion de patients avec un taux d'IGF-1 <LSN et un taux de GH <2,5 µg/L
 - Proportion de patients avec un taux d'IGF-1 <1,3 x LSN et un taux de GH <2,5 µg/L
 - Sécurité et tolérance globales de PAS-LP

Résultats

- Soixante patients de neuf pays ont été inclus dans la cohorte rétrospective (Figure 3).

Figure 3. Patients et pays inclus dans l'étude ACRONIS



- Le temps moyen depuis le diagnostic était >4 ans (53,2 mois).
- La majorité des patients ont été traités préalablement pour l'acromégalie, par chirurgie (83,3%), par traitement médical de première intention (98,3%), ou par radiothérapie (40%) avant l'entrée dans l'étude. Les traitements antérieurs sont décrits dans le Tableau 1 et la Figure 4.

- Les caractéristiques démographiques sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques des patients de la cohorte rétrospective

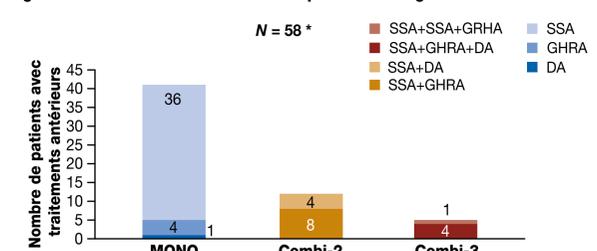
| Variable (N = 60) | ACRONIS | PAOLA ^{a,b} |
|---|--------------------|----------------------|
| Age (année) | | |
| Moyenne (min - max) | 45,4 (21 - 79) | |
| Sexe, n(%) | | |
| Femme | 33 (55,0) | |
| Origine, n(%) | | |
| Caucasien | 46 (76,7) | |
| Noir | 2 (3,3) | |
| Asiatique | 1 (1,7) | |
| Autre / NC / manquant | 11 (18,3) | |
| IMC (kg/m²) | | |
| Moyenne (min - max) | 30,4 (18,3 - 51,8) | |
| Historique de l'acromégalie, n(%) | | |
| Temps depuis le diagnostic (mois) | | |
| Moyenne (min - max) | 53,2 (1 - 210) | |
| Chirurgie antérieure | | |
| Oui, n(%) | 50 (83,3) | 132 (66,7) |
| Temps depuis la chirurgie (mois) | | |
| Moyenne (min - max) | 62,3 (3 - 276) | |
| Radiothérapie antérieure | | |
| Oui, n(%) | 24 (40) | 10 (5) |
| Durée de la radiothérapie (mois) | | |
| Moyenne (min - max) | 8,6 (0 - 88) | |
| Médicaments antérieurs pour l'acromégalie, n(%) | | |
| | | 40 mg 60 mg |
| Tout traitement médical avant pasiréotide à libération prolongée | | |
| Oui | 59 (98,3) | |
| Analogues de la somatostatine de 1^{ère} génération | | |
| Octréotide | 44 (73,3) | ~75 - 80% |
| Lanréotide | 35 (58,3) | |
| Antagonistes des récepteurs de la GH | | |
| Pegvisomant | 32 (53,3) | 7 (10,7) 10 (15,4) |
| Agonistes dopaminergiques^a | 29 (48,3) | 21 (32,3) 21 (32,3) |
| Analogues de la somatostatine de 2^{ème} génération | | |
| Pasiréotide | 1 (1,7) | |
| Autres | 3 (5,0) | |
| Statut diabétique à l'inclusion, n(%) | | |
| | | 40 mg 60 mg |
| Diabétiques | 14 (23,3) | 47 (72,0) 39 (60,0) |
| Traités par traitement anti-diabétique (n ¹) | 7 (50,0) | |
| Non-traités par traitement anti-diabétique (n ²) | 7 (50,0) | |
| Pré-diabétiques | 9 (15,0) | 10 (15,0) 13 (20,0) |
| Non-diabétiques | 18 (30,0) | |
| Manquant | 19 (31,7) | |

^aagonistes dopaminergiques (incluant la cabergoline, le bromocriptine et le quinagolide), 1 patient a reçu de la cabergoline pendant 3 mois en plus du PAS-LP ; ^b *le pour n¹ et n² est basé sur n (n : Nombre de patients diabétiques) ; ¹N = 198 ; n = 65 pour les bras 40 mg et 60 mg

IMC = indice de masse corporelle ; **Diabétiques** = patients recevant un traitement antidiabétique à l'inclusion, ou antécédents de traitement pour diabète sucré ou HbA1c à l'inclusion ≥6,5%. Les patients considérés comme diabétiques selon l'un des 3 critères ne sont pris en compte dans aucune autre catégorie ; **Pré-diabétiques** = HbA1c ≥5,7% - <6,5% ; **Non-diabétiques** = patients non qualifiés comme diabétiques ou pré-diabétiques, sans valeur manquante d'HbA1c à l'inclusion et <5,7% ; **Manquant** = patients sans antécédents de diabète sucré ni antécédents de traitement antidiabétique, avec les valeurs d'HbA1c manquantes

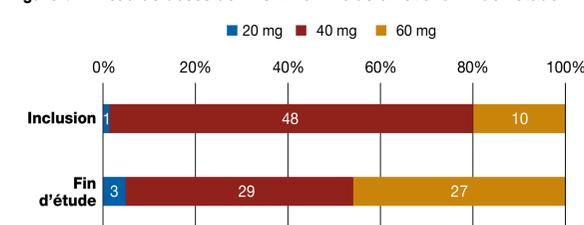
- L'analyse intermédiaire a montré qu'en pratique clinique, la majorité des patients ont initié le traitement par PAS-LP à la dose recommandée :
 - 81,4% des patients ont commencé par PAS-LP 40mg (dose recommandée)
 - 1,7% ont commencé par 20mg*
 - 16,9% ont commencé par 60mg*
- La majorité des patients (62,7%) ont continué avec leur dose initiale, 32,2% ont vu leur dose augmenter, 5,1% ont vu leur dose baisser après une durée moyenne de 8,2 mois (intervalle de 6 à 25 mois, n = 59 [tous les patients de la cohorte rétrospective ayant eu au moins une évaluation de tolérance après l'inclusion et ayant reçu au moins 1 dose de PAS-LP]) (Figure 5).
- À six mois, une amélioration significative du contrôle biochimique a été observée (Figures 6-7).
 - ¹Le nombre de patients évaluable représente les patients pour lesquels l'évaluation de l'IGF-1 et/ou de la GH a été faite dans le centre de l'étude et au moment défini de visite (6 mois).

Figure 4. Antécédents de traitements pour l'acromégalie



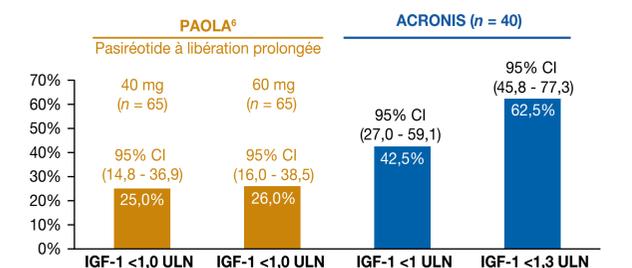
*N = 58 (partie rétrospective, à l'exclusion de 2 patients avec des données manquantes) SSA, analogues de la somatostatine de 1^{ère} génération ; DA, agoniste dopaminergiques GHRA, antagoniste des récepteurs de l'hormone de croissance

Figure 5. Niveau de doses de PAS-LP à l'inclusion et à la fin de l'étude



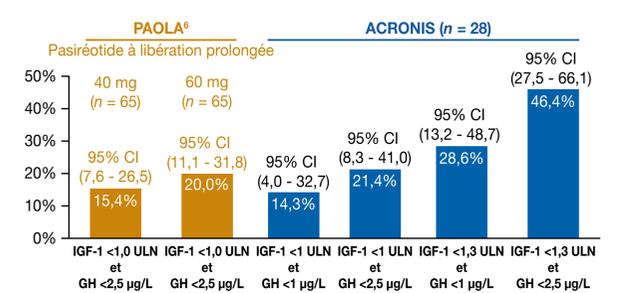
- Les événements indésirables (EIs) les plus fréquemment rapportés étaient le diabète (18,6%), l'hyperglycémie (13,6%), les céphalées (10,2%) et les diarrhées (10,2%).
- Les seuls EIs rapportés de grade 3 et 4 (indépendamment de la relation au traitement de l'étude) étaient les maux de tête (1,7%).

Figure 6. Proportion de patients avec une normalisation du taux d'IGF-1 à six mois



n : nombre de patients avec des mesures d'IGF-1 au mois 6 (N = 60 [cohorte rétrospective]) ; % est basé sur n

Figure 7. Proportion de patients avec un contrôle biochimique à six mois



n : nombre de patients avec des mesures d'IGF-1 et de GH au mois 6 (N = 60 [cohorte rétrospective]) ; % est basé sur n

- PAS-LP a un profil de tolérance acceptable (Tableau 2).
- Le profil de tolérance était comparable au profil de tolérance observé dans les études cliniques pivots (5,6).

Tableau 2. Événements indésirables (EIs) (>5%) indépendamment de la relation au traitement de l'étude, selon le grade CTCAE

| n(%) | ACRONIS (N = 59 ^a) | | PAOLA ^a 40 mg Pasiréotide (n = 63) | PAOLA ^a 60 mg Pasiréotide (n = 62) |
|---------------------------------|--------------------------------|----------------|---|---|
| | Tous grades | Grades 3 ou 4 | Tous grades | Tous grades |
| Sujets avec un événement | 39 (66,1) | 1 (1,7) | | |
| Diabète sucré | 11 (18,6) | 0 | 13 (21) | 16 (26) |
| Hyperglycémie | 8 (13,6) | 0 | 21 (33) | 19 (31) |
| Céphalées | 6 (10,2) | 1 (1,7) | 9 (14) | 2 (3) |
| Diarrhée | 6 (10,2) | 0 | 10 (16) | 12 (19) |
| Nausée | 4 (6,8) | 0 | 2 (3) | 4 (6) |
| Arthralgie | 4 (6,8) | 0 | | |
| Asthénie | 3 (5,1) | 0 | | |

^ainclut le diabète de type 2 ; N = 59 (partie rétrospective)

EI, événement indésirable ; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events

Conclusions

- Ces résultats intermédiaires de la cohorte rétrospective de l'étude ACRONIS sont les premières données européennes en vie-réelle confirmant l'efficacité et la tolérance de PAS-LP chez des patients acromégales lourdement pré-traités et non contrôlés :
 - Le contrôle biochimique (IGF-1 <1) a été atteint chez 42,5% des patients à six mois
 - PAS-LP a été bien toléré ; le profil de tolérance est comparable à celui des précédentes études de phase 3 (5,6).
- Ces résultats en vie-réelle complètent ceux déjà observés lors des études cliniques interventionnelles randomisées antérieures et confirment en pratique clinique l'efficacité et la tolérance de PAS-LP chez les patients acromégales précédemment non contrôlés par SSA de première génération.

Abréviations

EI, événement indésirable ; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events ; GH, hormone de croissance ; IGF-1, insulin like growth factor-1 ; PAS-LP, pasiréotide à libération prolongée ; SSA, analogue de la somatostatine ; LSN, limite supérieure de la normale.

Références

- Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(2):526-9.
- Katznelson L, Laws ER, Jr., Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(11):3933-51.
- Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD, Clemmons DR, Klibanski A, et al. Expert consensus document: A consensus on the medical treatment of acromegaly. Nat Rev Endocrinol. 2014;10(4):243-8.
- Schmid HA. Pasireotide (SOM230): development, mechanism of action and potential applications. Mol Cell Endocrinol. 2008;286(1-2):69-74.
- Colao A, Bronstein MD, Freda P, Gu F, Shen CC, Gadelma M, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(3):791-9.
- Gadelma MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Gutelman M, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(11):875-84.

Text: Qeec54

To: 8NOVA (86682) US Only +18324604729 North, Central and South Americas; Caribbean; China +447860024038 UK, Europe & Russia +4673494608 Sweden, Europe
Consulter le site web : <http://novartis.medicalcongressposters.com/Default.aspx?doc=eec54>



Les copies du poster sont obtenues via le QR (Quick Response) code pour une utilisation personnelle seulement et ne peuvent en aucun cas être reproduites sans la permission des auteurs.
Adresse email de l'intervenant : antoine.tabarin@chu-bordeaux.fr