

Efficacité et tolérance du pegvisomant (Somavert®) en pratique réelle

Analyse intermédiaire de l'étude ACROstudy France

P. Chanson^a, B. Delemer^b, T. Brue^c

^aService d'endocrinologie et des maladies de la reproduction, hôpital de Bicêtre, AP-HP, Le Kremlin Bicêtre, France

^bService d'endocrinologie, hôpital Robert Debré, CHU de Reims, Reims, France

^cService d'endocrinologie, hôpital de la Timone, AP-HM, Marseille, France

INTRODUCTION

L'acromégalie est une maladie rare qui augmente la mortalité et la morbidité des patients.

Le traitement de l'acromégalie repose sur la chirurgie, les traitements médicaux éventuellement la radiothérapie.

Le pegvisomant est le seul représentant de la classe des inhibiteurs des récepteurs de la GH et est indiqué en 3^{ème} lignes thérapeutique de l'acromégalie. L'adaptation du traitement se fait uniquement sur l'IGF-1.

Des effets métaboliques ont été observés avec pegvisomant, SOMAVERT®: Une augmentation de la sensibilité à l'insuline au niveau hépatique et périphérique et une normalisation des paramètres lipidiques tels le cholestérol total et le LDL-cholestérol au cours de l'acromégalie.

Pfizer Inc a mis en place ACROStudy France, une étude observationnelle non interventionnelle longitudinale, prospective et rétrospective recueillant des données de 300 patients traités par pegvisomant suivis sur une durée de 5 ans après l'instauration de pegvisomant. ACROstudy France fait partie d'une étude internationale appelée ACROstudy.

L'étude a pour objectif l'évaluation des conditions d'utilisation en pratique réelle de pegvisomant, SOMAVERT® et notamment les données suivantes:

Indication, conditions d'utilisation, dosages d'IGF-1 et des enzymes hépatiques, signes cliniques et surveillance myocardique, IRM de l'hypophyse et tolérance.

Patients et méthodes

Les critères d'inclusion dans l'étude sont :

- Patient âgé de plus de 18 ans, ayant signé un consentement écrit.
- Chez qui un traitement par SOMAVERT® est instauré ou,
- En cours de traitement par pegvisomant, SOMAVERT® ou ayant arrêté un traitement par pegvisomant (les données recueillies rétrospectivement ne portent que sur la période d'exposition au produit de plus d'un mois),

Des données sont recueillies à l'inclusion et pendant les visites de suivis habituelles telles que :

- Les données auxologiques et cliniques : poids, pression artérielle,
- Les dosages d'IGF1
- Les données radiologiques en cas d'IRM.
- Les résultats des examens biologiques :hémoglobine glyquée (HbA1c) et glycémie à jeun chez les patients diabétiques, transaminases.
- Les éventuels évènements indésirables (EI).

Résultats

Entre avril 2007 et juin 2013, 292 patients/300 prévus ont été inclus dans ACROstudy France, et sont suivis dans 62 centres. La répartition Homme femme était homogène.

L'âge moyen au diagnostic est de 40 ± 13 ans, de 47 ± 14 ans lors de l'initiation du pegvisomant et de 48 ± 14 ans lors de l'inclusion dans l'étude.

272 (93,2%) patients ont reçu des Analogues de la Somatostatine (ASS) avant instauration du pegvisomant.

La durée moyenne de suivi des 292 patients était de 5,4 ± 2,6 ans à la date de point pour l'analyse. La durée moyenne de traitement par SOMAVERT® était de 4,9 ± 2,7 ans et la médiane de 5,2 ans. Au total 179 (61,3%) patients ont complété les 5 ans de suivis après début de SOMAVERT®

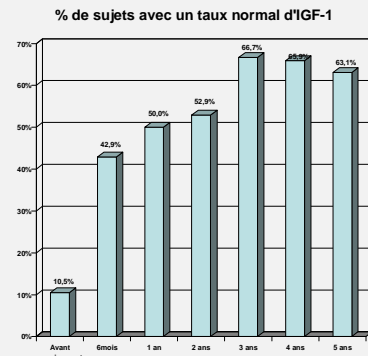
Posologies de pegvisomant

La posologie la plus prescrite, initiale était de 10 mg/jour (après dose de charge, n=38 (18,0%) patients et 20 mg/jour à partir de la 2^{ème} année

	Dose quotidienne de Pegvisomant (mg/jour)						
	Base	6 mois	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans
N	290	262	243	220	204	186	155
Moyenne ± Ecart-type	10.9 ± 4.5	15.3 ± 7.4	17.2 ± 8.5	18.4 ± 9.2	19.0 ± 10.0	19.6 ± 11.3	20.5 ± 12.1
Médiane	10	15	15	20	20	20	20
Q25 ; Q75	10 ; 10	10 ; 20	10 ; 20	11 ; 20	10 ; 21	10 ; 23	10 ; 30

Tableau: Evolution de la posologie moyenne (mg/jour) : analyse quantitative

Evolution des taux d'IGF-1 sous pegvisomant

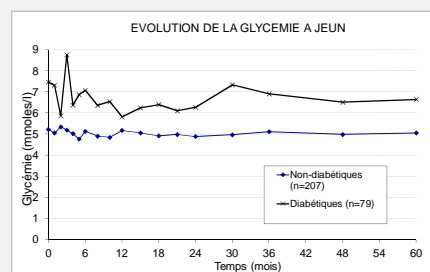


La diminution moyenne du taux d'IGF-1 à 5 ans est de 61,5% IC95% [57,6% ; 65,0%].

Il est à noter qu'une association pegvisomant et ASS a été rapportée chez 140 patients dont 41 (29,3%) ont arrêté secondairement l'ASS.

Evolution de la glycémie sous pegvisomant

La glycémie à jeun est restée stable chez les non diabétiques. En revanche la glycémie à jeun a diminué au cours du temps chez les diabétiques sans que les valeurs minimales ne mettent en évidence d'hypoglycémie.



Surveillance de la taille tumorale et de la tolérance

Après instauration du pegvisomant, des données d'imagerie, sont disponibles chez 249 (85%) patients. La dernière imagerie disponible après instauration de pegvisomant donne les résultats suivants :

Evolution par rapport à l'imagerie avant instauration du traitement			
Taille tumorale	Inchangée	Diminuée	Augmentée
N (%) patients	184 (73,9%)	24 (9,6)	11 (4,4%)

Les évènements indésirables recueillis au cours du traitement sont conformes à ce qui était attendu. Le poids augmente de 3kg (médiane) sur les 5 ans (p<10-3).

Au total, 8 évènements indésirables (EI) non graves correspondent à une élévation cliniquement significative des ALAT et/ou des ASAT chez 7 patients. Dans 3 cas la dose de pegvisomant n'a pas été modifiée et chez un patient l'élévation des transaminases a conduit par deux fois à une interruption temporaire du traitement.

CONCLUSION

Cette analyse intermédiaire a montré une amélioration significative du taux d'IGF-1 sur l'ensemble de la période de suivi et à 5 ans la diminution moyenne du taux d'IGF-1 est de 62%. Le profil de tolérance est généralement bon et ne remet pas en cause le profil décrit dans l'AMM du produit.

Ces tendances seront à confirmer lors de l'analyse finale à 5 ans.

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