



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

1^{er} décembre 2010

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée limitée conformément à l'arrêté du 18 mars 2004 (JO du 30 mars 2004)

SOMAVERT 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable

B/30 (CIP : 360 783.7)

SOMAVERT 15 mg, poudre et solvant pour solution injectable

B/30 (CIP : 360 784.3)

SOMAVERT 20 mg, poudre et solvant pour solution injectable

B/30 (CIP : 361 181.0)

B/1 (CIP : 362 250.6)

LABORATOIRES PFIZER

Pegvisomant

Code ATC (2010) : H01AX01

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle

Prescription réservée aux spécialistes et services ENDOCRINOLOGIE

Prescription réservée aux spécialistes et services MEDECINE INTERNE

Date de l'AMM : 13 novembre 2002 (procédure centralisée)

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Pegvisomant

1.2. Indication

« Traitement de l'acromégalie chez des patients qui ont eu une réponse insuffisante à la chirurgie et/ou la radiothérapie et chez lesquels un traitement médical approprié par les analogues de la somatostatine n'a pas normalisé les concentrations en IGF-I ou n'a pas été toléré. »

1.3. Posologie et mode d'administration

« Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'acromégalie.

Pour les différents schémas posologiques, les dosages suivants sont disponibles : SOMAVERT 10 mg, SOMAVERT 15 mg et SOMAVERT 20 mg.

Une dose de charge de 80 mg de pegvisomant devra être administrée par voie sous-cutanée sous contrôle médical. Ensuite, SOMAVERT 10 mg reconstitué dans 1 ml de solvant devra être administré une fois par jour par voie sous-cutanée.

Le site d'injection doit être alterné quotidiennement afin de prévenir la survenue de lipohypertrophie.

L'ajustement de dose devra être basé sur les taux sériques d'IGF-1. Les concentrations sériques d'IGF- 1 doivent être mesurées toutes les quatre à six semaines, et une adaptation appropriée des doses doit être faite par pallier de 5 mg/jour de façon à maintenir la concentration d'IGF-1 sérique dans la fourchette normale correspondant à l'âge du patient et à maintenir une réponse thérapeutique optimale.

La dose maximale ne doit pas dépasser 30 mg/jour.

Patients âgés

Aucune adaptation de dose n'est nécessaire.

Enfants

Il n'y a pas d'expérience chez l'enfant.

Patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique

La tolérance et l'efficacité de SOMAVERT chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été établies. »

2. Rappel du précédent avis de la Commission

Avis du 14 janvier 2004

Service médical rendu :

L'effet cliniquement quantifiable est mal déterminé.

SOMAVERT est un médicament de troisième intention.

Chez les patients concernés, il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Toutefois, le niveau du service médical rendu par cette spécialité doit être considéré comme important, compte-tenu de la gravité de la pathologie.

Amélioration du service médical rendu :

En l'absence d'étude clinique comparant le pegvisomant à un analogue de la somatostatine, et au vu des résultats obtenus sur l'IGF-1, la Commission de la Transparence considère que la quantité d'effet du pegvisomant n'apparaît pas supérieure à celle des analogues de la somatostatine.

Dans la population des patients acromégales ayant eu une réponse insuffisante à la chirurgie et/ou la radiothérapie et chez lesquels un traitement médical approprié par les analogues de la somatostatine n'a pas normalisé les concentrations en IGF-1 ou n'a pas été toléré, SOMAVERT apporte une Amélioration du Service Médical Rendu modeste (niveau III) pour la prise en charge de ces patients, en tant que recours après insuffisance de réponse ou intolérance aux autres traitements.

Les résultats de l'ensemble des études demandées par le comité des spécialités pharmaceutiques devront être déposés auprès de la Commission de la Transparence dès lors que leurs résultats seront disponibles.

Recommandations de la Commission de la Transparence :

La Commission de la Transparence demande que la firme mette en place une étude de suivi, exhaustive, à long terme, concernant les premiers patients traités par SOMAVERT en France, comportant notamment les données suivantes :

- indication,
- conditions d'utilisation (traitements antérieurs de l'acromégalie et résultats),
- dosages d'IGF-1 et des enzymes hépatiques,
- signes cliniques, et surveillance myocardique,
- examen IRM annuel de l'hypophyse,
- tolérance.

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2010)

H :	Hormones systémiques, hormones sexuelles et insulines exclues
H01 :	Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues
H01A :	Hormones de l'anté-hypophyse et analogues
H01AX :	Autres hormones de l'anté-hypophyse et analogues
H01AX01 :	Pegvisomant

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1 Médicaments strictement comparables

Sans objet.

3.2.2 Médicaments non strictement comparables

Sans objet.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il n'y a pas d'autre médicament indiqué en troisième intention dans le traitement de l'acromégalie.

Médicaments indiqués en deuxième intention :

SOMATULINE LP (lanréotide) :

SANDOSTATINE, SANDOSTATINE LP (ocréotide) :

4. ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Etudes cliniques fournies par le laboratoire.

Le laboratoire a déposé deux études : l'étude de tolérance A629 1006 détaillée ci-dessous et une étude comparative d'efficacité en première ou en deuxième intention après chirurgie versus SANDOSTATINE LP (octréotide). Cette utilisation étant hors AMM, cette étude ne sera pas prise en compte.

4.1.1 Etude A629 1006

Méthode

- Etude ouverte, en trois groupes dont 2 randomisés stratifiés sur l'existence d'une radiothérapie avant inclusion et 1 groupe témoin,

- Critères de jugement :

Principal : nombre d'événements indésirables apparaissant sous traitement,
Secondaire : normalisation du taux d'IGF-1

- Critères d'inclusion :

Patients adultes ayant un diagnostic confirmé d'acromégalie,
Partie randomisée : patients n'ayant pas répondu à la radiothérapie et/ou à la chirurgie et n'ayant pas normalisé leur taux d'IGF-1 sous traitement par SANDOSTATINE LP : taux d'IGF-1 $\geq 1,3$ fois la limite supérieure de la normale pour l'âge après au moins 6 mois de traitement ;
Groupe témoin : patients répondeurs au traitement par SANDOSTATINE LP : taux d'IGF-1 normalisé.

- Traitement :

Durée totale : 40 semaines
Partie randomisée : dans un groupe, les patients ont arrêté leur traitement par SANDOSTATINE LP et ont été traités par SOMAVERT 10 mg en 1 injection sous cutanée par jour ; dans l'autre groupe les patients ont reçu le même traitement par SOMAVERT 10 mg et continué leur traitement par SANDOSTATINE LP.
Groupe témoin : les patients ont continué leur traitement par SANDOSTATINE LP.

Résultats

- Effectifs :

Groupe SOMAVERT : 25 patients
Groupe SOMAVERT + SANDOSTATINE LP : 26 patients
Groupe témoin : 27 patients répondeurs au traitement par SANDOSTATINE LP.

- Critère principal de jugement : tolérance :

Nombre total d'effets indésirables :

- groupe SOMAVERT : n=25
- groupe SOMAVERT + SANDOSTATINE LP : n=30
- groupe témoin SANDOSTATINE LP : n=15,

Nombre de patients ayant eu au moins un effet indésirable :

- groupe SOMAVERT : n=12/25
- groupe SOMAVERT + SANDOSTATINE LP : n=12/26
- groupe témoin SANDOSTATINE LP : n=7/27

La majorité des effets indésirables ont été d'intensité légère ou modérée. Le plus fréquent a été la diarrhée.

Deux cas d'augmentation des transaminases, 1 dans chaque groupe traité par SOMAVERT, ont été considérés comme des effets indésirables graves.

Il y a eu 8 arrêts de traitement, tous dus à un effet indésirable : 4 dans le groupe SOMAVERT et 4 dans le groupe SOMAVERT + SANDOSTATINE LP. La raison la plus fréquente (5 sujets) a été une augmentation des enzymes hépatiques ; les autres arrêts ont été dus à : épistaxis, prise de poids, céphalées.

Deux sujets, 1 dans le groupe SOMAVERT et 1 dans le groupe SANDOSTATINE LP, ont eu une augmentation de volume de la tumeur hypophysaire $\geq 20\%$.

- Proportion de patients ayant un taux d'IGF-1 dans les limites de la normale en fin d'étude :
 - Groupe SOMAVERT : 85 %
 - Groupe SOMAVERT + SANDOSTATINE LP : 79%

4.2. Etude observationnelle menée par le laboratoire en France :

La Commission de la Transparence a demandé le 14/01/2004 la réalisation d'une étude de suivi qui a été reprise dans la convention avec le CEPS du 04/03/2004. Le laboratoire a donc mis en place une étude en France, en complément d'une étude observationnelle en cours au niveau international depuis 2004 (étude ACROstudy). Cette étude complémentaire rétro-prospective inclut les premiers patients français traités par Somavert afin de décrire les indications de Somavert, ses conditions d'utilisation et d'assurer un suivi sur une durée de 5 ans des dosages d'IGF-1 et des enzymes hépatiques, des signes cliniques, de l'effet de Somavert sur le myocarde et l'hypophyse (par IRM annuelle) et de sa tolérance.

Cette étude réalisée auprès d'un échantillon de 50 endocrinologues a inclus 131 patients entre juin 2006 et mars 2008.

Les résultats descriptifs des 22 premiers mois d'inclusion en France indiquent :

- Un taux de participation faible (5,9% de l'ensemble des médecins contactés) expliqué essentiellement par une absence de réponse des médecins contactés pour participer à l'étude (76,1%) ;
- Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion étaient les suivantes :
 - Un sex-ratio (H/F) de 0,84;
 - Un âge moyen à l'inclusion de 50,1 ans chez les femmes et de 46,9 ans chez les hommes ;
 - Une étiologie de l'acromégalie d'origine hypophysaire pour 129 patients. Un syndrome de Mc Cune Albright était associé dans 4 cas et un MEN-1 (Multiple Endocrine Neoplasia de type 1) dans 2 cas.
 - Parmi les tests diagnostiques utilisés pour le diagnostic de l'acromégalie, un dosage d'IGF-1 a été réalisé chez 110 patients, un dosage de GH chez 44 patients, un test d'hyperglycémie provoquée chez 66 patients, une mesure de la sécrétion de GH sur 24 heures chez 37 patients.
 - Une imagerie réalisée chez 109 patients sur 131 : 96 (88,1%) une IRM, 11 (10,1%) un CT scan et 2 (1,8%) un scanner.
 - Un traitement chirurgical a été rapportée chez 108 patients sur 131, essentiellement par voie transphénoïdale. Parmi eux, 105 patients ont été opérés avant de recevoir le traitement par Somavert. Une radiothérapie a été réalisée chez 55 patients.
 - Avant l'introduction de Somavert, 117 patients (89,3%) recevaient un analogue de la somatostatine. Ces traitements ont été majoritairement arrêtés avant ou à l'introduction de Somavert (81,2%) toutefois chez 16 patients (13,7%), le traitement par analogue de la somatostatine a été arrêté après instauration de Somavert et chez 6 patients (5,1%) le traitement par analogue de la somatostatine a été maintenu en association à Somavert.

- Le pourcentage de patients n'ayant pas reçu Somavert conformément à l'indication c'est-à-dire après échec de la chirurgie et ou de la radiothérapie et après échec ou intolérance aux analogues de la somatostatine a été de 19,1%. Le plus souvent, ces patients n'avaient pas bénéficié de chirurgie et de radiothérapie avant mise sous traitement, dans la moitié des cas, pour des raisons d'inéligibilité ou de récusation de l'intervention ou de la radiothérapie. Un nombre limité de patients a reçu du pegvisomant en préparation à la chirurgie.

A l'occasion de ce rapport intermédiaire, les données de suivi sont encore limitées.

Sur les 131 patients inclus dans la cohorte, 71 ont bénéficié d'au moins une visite à 6 mois, 86 à 12 mois, 64 à 24 mois et 50 à 36 mois. La durée moyenne de suivi des 131 patients a été de 2,43 ans \pm 1,3 (médiane= 2,5 ans).

Toutefois ces premières données mettent en exergue :

- une surveillance hypophysaire insuffisante en pratique courante avec une IRM réalisée en moyenne une fois tous les deux ans. Une augmentation de la taille tumorale a été observée chez 4 % des patients (3/78 patients pour lesquels on dispose d'une imagerie après instauration du traitement par pegvisomant) (chiffres provisoires en attente de relecture centralisée des IRM) ;
- un suivi du dosage d'IGF-1 disponible chez un nombre limité de patients : 86 patients disposent d'au moins une mesure du taux d'IGF-1 à 6 mois, 100 à 12 mois, 72 à 24 mois, 52 à 3 ans et 29 à 4 ans. A ce stade du rapport intermédiaire de l'étude, le nombre de patients ayant eu un suivi du dosage d'IGF-1 au-delà de la médiane de suivi (2,5 ans) est insuffisant pour permettre une interprétation des résultats.
- des taux d'IGF-1 normalisés pour environ la moitié des patients traités (41,9% à 6 mois, 52,0% à 12 mois et 59,7% à 24 mois).
- Il n'a pas été constaté d'évolution significative des autres paramètres cliniques et biologiques suivis : poids, IMC, pression artérielle systolique et diastolique, glycémie et hémoglobine glyquée.
- une élévation des transaminases (ASAT et/ou ALAT) supérieure ou égale à 2 fois la normale chez seize patients sur 131 (12,2%). Aucune élévation supérieure à 3 fois la normale n'a été rapportée.
- un taux d'arrêt de traitement de 13,7%. Les arrêts sont survenus après une durée médiane de traitement de 21,8 semaines. Les motifs d'arrêt de traitement sont multiples.

Conclusion :

Les résultats intermédiaires des 22 premiers mois d'inclusion de cette étude apportent des informations sur les conditions d'utilisation de SOMAVERT en situation réelle d'utilisation ainsi que les premières données de suivi.

L'objectif d'inclusion initialement fixé par le protocole, c'est-à-dire un suivi exhaustif des 300 premiers patients traités, n'a pas été atteint. Selon une estimation réalisée par le laboratoire à partir des données de vente sur la période considérée, seuls 43% des patients traités auraient été inclus.

Les résultats intermédiaires indiquent que l'utilisation de Somavert est conforme aux indications de l'AMM dans 80% des cas. A ce stade on ne peut tirer de conclusion sur l'efficacité de Somavert sur les quelques paramètres cliniques étudiés, il est nécessaire de disposer de résultats à plus long terme de cette étude.

4.3. Données de la littérature

4.3.1 German Pegvisomant Observational Study¹

Cette étude observationnelle qui a débuté en janvier 2004 a pour but de suivre la tolérance et l'efficacité de SOMAVERT dans les conditions réelles d'utilisation en Allemagne. L'analyse

¹ Strasburger J *et al.* Experience from the German Pegvisomant Observational study. Acrostudy symposium – Horm. Res. 2007; 68: 70-73

la plus récente des données recueillies (5^{ème} analyse intermédiaire) a été effectuée sur des données arrêtées en août 2006.

- Patients :
En août 2006, les données de 263 patients figuraient dans la base. Leur âge moyen était de $49,7 \pm 13,9$ ans. Le diagnostic d'acromégalie avait été posé depuis en moyenne 9 ans. Les maladies associées étaient : diabète dans 29% des cas, lithiase biliaire dans 24% des cas, syndrome d'apnée du sommeil dans 21% des cas et hypertension artérielle dans 51% des cas.
- Traitements antérieurs :
Les patients avaient été traités auparavant par chirurgie dans 89% des cas et par radiothérapie dans 42% des cas.
- Les traitements médicaux antérieurs étaient : bromocriptine dans 20,2% des cas, cabergoline dans 22,4% des cas, octréotide dans 82,9% des cas et lanréotide dans 9% des cas. Les raisons d'arrêt de traitement par octréotide étaient la persistance d'un taux élevé d'IGF-1 dans 71,3% des cas, des effets indésirables dans 13,2% des cas et l'association des deux dans 6,4% des cas.
- Suivi :
La durée moyenne était de 62,4 semaines ; 218 patients avaient été suivis 6 mois, 160 patients pendant au moins 1 an, 99 patients pendant 2 ans et 25 patients pendant 3 ans.
- Traitement :
La dose médiane administrée était de 15 mg et la dose moyenne de 16,4 mg (10 mg tous les 2 jours à 50 mg par jour).
- Efficacité : le taux d'IGF-1 était normalisé pour 65,1% des patients à 6 mois de traitement, pour 70,6% à 1 an, pour 74,7% à 2 ans et pour 79,2% à 3 ans.
Chez les 66 patients diabétiques, l'hémoglobine glycosylée a diminué de $7 \pm 1,4$ % à $6,5 \pm 1,3$ % entre l'initiation et 6 mois de traitement.
- Tolérance :
Le traitement a été arrêté chez 29 patients en raison d'événements indésirables ou d'événements indésirables graves.
Dix neuf d'entre eux ont été considérés comme potentiellement dus au traitement, dont 16 augmentations des transaminases ou troubles hépatobiliaires (6,1% des patients). Dans 8 cas, le bilan hépatique s'est normalisé spontanément sans modification de la dose administrée ; 5 patients ont arrêté le traitement définitivement et les transaminases se sont normalisées dans les 5 cas.

Une augmentation de volume de la tumeur à l'IRM a été constatée dans 7 cas, dont 2 étaient stables avant le début du traitement par SOMAVERT et deux pour lesquels la tumeur avait diminué sous analogue de la somatostatine.

4.3.2 Acrostudy²

Cette étude observationnelle internationale a pour but principal de recueillir des données sur la tolérance de SOMAVERT dans les conditions réelles d'utilisation, particulièrement en ce qui concerne le volume de la tumeur hypophysaire sous traitement. Elle a débuté en 2004 et les données allemandes (cf paragraphe 4.3.1) y ont été intégrées. L'analyse intermédiaire a été effectuée à partir de données arrêtées en mai 2008, les patients les plus nombreux étaient traités en France et en Allemagne.

- Patients :
En mai 2008, les données de 469 patients figuraient dans la base ; 84% d'entre eux étaient déjà sous traitement par SOMAVERT au moment de leur inclusion. Les dysfonctions hypophysaires associées présentes au début du traitement par SOMAVERT étaient : déficit gonadotrope (51%), déficit en TSH (38%), en ACTH (35%),

2 ACROSTUDY : Status Update on 469 patients- Brue T. on behalf of all ACROSTUDY investigators. Horm Res; 2009; 71: 34-38

hyperprolactinémie (18%) et diabète insipide (7%). Les co-morbidités associées étaient : hypertension (31%), apnée du sommeil (18%) et diabète (7%).

- Traitements antérieurs :

Les patients avaient été traités auparavant par chirurgie (77%) et par radiothérapie (35%).

Les traitements médicaux antérieurs étaient : bromocriptine (11%,) cabergoline (19%), octréotide (63%) et lanréotide (34%) ; 20% des patients n'avaient reçu aucun traitement médicamenteux.

- Traitement :

Soixante sept pour cent (67%) des patients recevaient SOMAVERT seul au début du traitement ; 4% étaient traités par SOMAVERT associé à un agoniste de la dopamine, 26% par SOMAVERT associé à un analogue de la somatostatine et 3% par SOMAVERT associé aux deux types de traitements.

La dose initiale a été de 10 mg/j pour 65% des patients, 15 mg/j pour 15% des patients et 20 mg/j pour 15% des patients. La dose moyenne était de 18,7 mg/j à 1 an de traitement, 22 mg/j à 4 ans.

- Efficacité : le taux d'IGF-1 était normalisé pour 67% des 211 patients ayant des données disponibles à 1 an de traitement, pour 67% de 188 patients à 2 ans, pour 62% de 113 patients à 3 ans et pour 78% de 40 patients à 4 ans.

- Tolérance :

Une augmentation de volume de la tumeur hypophysaire a été notée chez 5,1% des patients.

Une anomalie du bilan hépatique a été notée chez 7,7% des patients. Trois de ces patients ont eu des taux d'ALAT/ASAT supérieures à 8 fois la limite supérieure de la normale.

Au total :

Les effets indésirables les plus fréquents sous traitement par SOMAVERT ont été des anomalies du bilan hépatique qui ont concerné 7,7% des patients de l'étude observationnelle Acrostudy et 12,2% des patients de l'étude observationnelle française.

Une augmentation de volume de la tumeur a été notée chez 5,1% des patients de l'étude Acrostudy et 4 % des patients pour lesquels on dispose d'une imagerie après instauration du traitement dans l'étude observationnelle française.

Dans une étude randomisée de faible effectif, le taux d'IGF-1 a été normalisé à 40 semaines de traitement pour 85% des patients traités par SOMAVERT et pour 79% des patients traités par SOMAVERT + SANDOSTATINE LP. Dans l'étude observationnelle Acrostudy, le taux de normalisation a été compris entre 62 et 78%. Dans l'étude observationnelle française, il a été compris entre 41,9 et 59,7%.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Cette spécialité est trop peu prescrite pour figurer dans les panels dont on dispose.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du Service Médical Rendu :

L'acromégalie est une endocrinopathie chronique due à une sécrétion excessive d'hormone de croissance entraînant une augmentation du taux sanguin d'IGF-1. Elle s'accompagne de co-morbidités : hypertension, diabète, cardiomyopathie, apnées du sommeil, arthropathies, avec pour conséquence une augmentation de la mortalité par rapport à la population générale.

La spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.

Intérêt de santé publique :

L'acromégalie est une endocrinopathie chronique grave, qui s'accompagne de co-morbidités fréquentes (hypertension, diabète, cardiomyopathie, apnée du sommeil, arthropathies, ...) et qui reste associée à une surmortalité malgré le traitement de ces co-morbidités. Elle est également susceptible d'altérer la qualité de vie des patients atteints. Toutefois, elle constitue un fardeau de santé publique faible du fait de sa rareté.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de maladies orphelines constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan Maladies Rares).

Au vu des données disponibles et notamment des données de suivi de patients traités par SOMAVERT, l'efficacité biologique de SOMAVERT sur la normalisation du taux d'IGF-1 est confirmée même si elle est moindre en pratique clinique quotidienne (de l'ordre de 50%, 60% et 70% de patients normalisés d'après les résultats préliminaires des études menées en France, à l'international et en Allemagne respectivement) par rapport aux résultats constatés préalablement dans les essais cliniques.

D'après les données préliminaires présentées, l'effet à long terme de SOMAVERT sur les paramètres cliniques étudiés paraît discutable et il est nécessaire de disposer des résultats d'étude de suivi à plus long terme, notamment de l'étude conduite en France à la demande de la Commission.

En conséquence, compte tenu de ces éléments, l'intérêt de santé public rendu par la spécialité SOMAVERT est nul.

Cette spécialité est un médicament de troisième intention.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Le service médical rendu par cette spécialité est modéré.

6.2. Réévaluation de l'amélioration du service médical rendu

Compte tenu des résultats des études observationnelles et notamment des résultats intermédiaires de l'étude française (taux de normalisation de l'IGF-1 et absence d'évolution des paramètres cliniques et biologiques de suivi), SOMAVERT apporte une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients acromégales ayant eu une réponse insuffisante à la chirurgie et/ou la radiothérapie et chez lesquels un traitement médical approprié par les analogues de la somatostatine n'a pas normalisé les concentrations en IGF-1 ou n'a pas été toléré.

6.3. Place dans la stratégie thérapeutique

6.3.1 Stratégie thérapeutique

D'après le consensus français sur la prise en charge de l'acromégalie³ :

Le but du traitement est de restaurer un fonctionnement normal de l'axe somatotrope, défini par une normalisation de la réponse du taux sérique de GH/HGPO et une normalisation du taux d'IGF-1.

Le traitement de première intention est la chirurgie. Les analogues de la somatostatine sont parfois utilisés avant la chirurgie pour faire régresser le volume de la tumeur ou chez les patients à risque pour diminuer le risque de complications en améliorant les comorbidités (apnées du sommeil, hypertension sévère, problèmes cardiaques, diabète).

Si, après chirurgie, les taux de GH et d'IGF-1 ne sont pas contrôlés, un traitement par analogues de la somatostatine est indiqué.

En cas d'adénome continuant à évoluer malgré la chirurgie et le traitement par les analogues de la somatostatine, la radiothérapie est indiquée.

Le pegvisomant est indiqué en cas de réponse inadéquate à la chirurgie et/ou à la radiothérapie et de résistance ou d'intolérance aux analogues de la somatostatine.

6.3.2 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Somavert est un traitement de 3^{ème} intention.

6.4. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

La Commission de la Transparence souhaite disposer des résultats intermédiaires complétés de l'étude post-inscription en cours dans un délai d'un an.

6.4.1 Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

6.4.2 Taux de remboursement : 100%

³ Chanson P, *et al.* Consensus français sur la prise en charge de l'acromégalie. Annales d'endocrinologie 2009 ; 70 : e9-e22

ANNEXE

AVIS DU GROUPE IMPACT DE SANTE PUBLIQUE SUR LES RESULTATS PRELIMINAIRES DE L'ETUDE POST-INSCRIPTION SOMAVERT®
--

PROTOCOLE : Etude sur les conditions d'utilisation de Somavert en France et Etude observationnelle ACROstudy
VERSION : Rapport préliminaire (mars 2009 complétés en février 2010))
SPECIALITE : Somavert®
LABORATOIRE : Pfizer
DATE AVIS : 19/05/2010

1. Rappel du contexte et de la demande d'étude

La demande d'étude émane de la Commission de la Transparence et a été reprise dans une convention avec le CEPS (04/03/2004).

Le libellé de la demande était le suivant :

« La Commission de la Transparence demande que la firme mette en place une étude de suivi, exhaustive, à long terme, concernant les premiers patients traités par SOMAVERT en France, comportant notamment les données suivantes :

- indication,
- conditions d'utilisation (traitements antérieurs de l'acromégalie et résultats),
- dosages d'IGF-1 et des enzymes hépatiques,
- signes cliniques, et surveillance myocardique,
- examen IRM annuel de l'hypophyse,
- tolérance. »

Le protocole de l'étude de conditions d'utilisation et de suivi des patients traités par somavert en France via l'étude internationale ACROstudy a été validé par le groupe ISP de la Commission de la Transparence le 20/12/2005.

Un premier rapport incluant les résultats purement descriptifs des 22 premiers mois d'inclusion en France a été adressé le 30/04/2009 et examiné par le groupe ISP le 02/07/2009.

2. Résumé des études proposées en réponse à la demande d'étude

Pour répondre à la demande d'étude, le laboratoire a soumis le protocole d'une étude observationnelle ACROstudy déjà en cours au niveau international depuis 2004.

Cette étude avait pour objectif de déterminer la sécurité à long terme du traitement par Somavert et de recueillir l'évolution des paramètres biochimiques sous traitement.

Une cohorte d'environ 1 000 patients acromégales qui débutaient un traitement par Somavert a été constituée et suivie pendant 5 ans. Des patients déjà traités, ou ayant arrêté leur traitement ont également été inclus avec recueil rétrospectif des données.

En France, les 300 premiers patients traités devaient être inclus et suivis pendant 5 ans.

L'étude réalisée auprès des endocrinologues devait être proposée à tous les endocrinologues hospitalo-universitaires affiliés au club de l'Hypophyse, à tous les endocrinologues hospitaliers prescripteurs de Somavert identifiés à partir des pharmacies hospitalières ayant passé une commande ainsi qu'à tous les endocrinologues hospitaliers géographiquement proches des pharmacies de ville délivrant Somavert.

Les données étaient recueillies à chaque consultation en général à 6, 12 mois après la mise sous traitement puis chaque année ou en cas d'arrêt du traitement. Les données des patients déjà sous traitement étaient recueillies rétrospectivement.

3. Commentaires méthodologiques

Lors de l'examen du protocole initial de l'étude internationale ACROstudy, le groupe ISP avait jugé que cette étude permettrait de répondre à certaines des interrogations de la Commission notamment concernant le suivi des patients et la tolérance du traitement. Toutefois, il avait indiqué que cette étude ne permettrait, par contre, pas d'apporter des éléments de réponse en termes d'utilisation de la spécialité Somavert® en France et notamment de documenter les caractéristiques des patients, le type d'acromégalie, les conditions de mise sous traitement. Le groupe a donc recommandé que soit menée une étude complémentaire exhaustive des premiers patients français sur ces aspects.

Le laboratoire a ainsi modifié le protocole de l'étude observationnelle internationale pour le bras français afin d'inclure l'ensemble des informations demandées par la Commission, notamment en termes de conditions d'utilisation en pratique réelle.

4. Principaux résultats de l'étude

Les résultats présentés ci-dessous et extraits du rapport intermédiaire portent sur l'analyse intermédiaire purement descriptive des données des patients français inclus durant les 22 premiers mois d'inclusion.

4.1. Description des médecins

Après identification à partir de la base de données de Pfizer en fonction de leur spécialité et de leur tendance, sur un total de 1938 médecins susceptibles de prescrire du pegvisomant contactés, 115 ont accepté de participer à l'étude et 50 ont été actifs (inclusion d'au moins 1 patient) à la date du gel de la base (15 avril 2008). Le motif principal de non-participation rapporté par 66,4% (81/122) des médecins ayant refusé de participer était qu'ils ne suivaient pas assez de patients acromégales.

Parmi les médecins actifs, 36 (72%) exerçaient en milieu hospitalier, 4 (8%) en milieu libéral et 8 (16%) avaient une activité mixte.

En considérant l'ensemble des médecins contactés, le taux de participation a été de 5,9%. Ce faible taux est essentiellement expliqué par une absence de réponse des médecins contactés pour participer à l'étude (76,1%).

Le nombre moyen de patients inclus par centre participant était de 2,9 avec un minimum de 1 et un maximum de 37.

4.2. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Depuis son initiation en 2004 jusqu'à mai 2008, 469 patients ont été inclus dans 10 pays et sur plus de 300 centres différents.

En France, 131 patients ont été inclus entre juin 2006 et mars 2008 (sur les 300 1^{ers} patients prévus) ce qui ne représenterait, selon une estimation réalisée à partir des données de vente, que 43% des patients traités durant la même période.

Le sex-ratio (H/F) des patients inclus est de 0,84. L'âge moyen à l'inclusion est de 50,1 ans chez les femmes et de 46,9 ans chez les hommes. L'âge moyen au diagnostic est 41,8 ans chez les femmes et de 38,6 ans chez les hommes. Près de 90% des sujets étaient caucasiens.

L'étiologie de l'acromégalie était hypophysaire pour 129 patients. Un syndrome de Mc Cune Albright était associé dans 4 cas et un MEN-1 (Multiple Endocrine Neoplasia) dans 2 cas.

Parmi les tests diagnostics utilisés pour le diagnostic de l'acromégalie, un taux d'IGF-1 a été réalisé chez 110 patients, un taux de GH chez 44 patients, un test d'hyperglycémie provoquée chez 66 patients, la sécrétion de GH sur 24 heures chez 37 patients.

Cent neuf patients sur 131 disposaient de données d'imagerie : 96 (88,1%) une IRM, 11 (10,1%) un CT scan et 2 (1,8%) un scanner. L'examen décrit a été réalisé après initiation du pegvisomant chez 14 patients (12,8%). Parmi ces 109 patients, 101 patients (92,7%) avaient une tumeur visible à l'examen majoritairement un macroadénome (83 patients).

Les patients présentaient des co-morbidités associées telles que des tumeurs bénignes de la thyroïde (33,6%), un diabète (29,8%), une hypertension artérielle (36,7%), une arthrose (34,4%), une apnée du sommeil (32,1%) et des tumeurs du colon (30,5%) (Incluant dépistage ou traitement de polypes bénins).

Un traitement chirurgical a été rapportée chez 108 patients essentiellement par voie transphénoïdale. 105 patients ont été opérés avant de recevoir le traitement par somavert et 3 patients ont bénéficié d'une chirurgie après traitement par somavert. Vingt-six patients (19,8%) n'ont pas subi de chirurgie avant la mise sous traitement par pegvisomant.

L'analyse anatomopathologique de la tumeur hypophysaire a révélée un adénome somatotrope chez 81 patients, un adénome mixte à prolactine et à GH chez 25 patients, un macro adénome sans autre précision chez 1 patient et un macro adénome non sécrétant chez 1 patient.

Une radiothérapie a été réalisée chez 55 patients (conventionnelle dans 66,7% des cas, de type gamma-knife dans 21,7%, non déterminé dans 11,6%). Quatre-vingt sept patients (66,4%) des patients n'ont pas bénéficié d'une radiothérapie avant la mise sous traitement par pegvisomant.

Avant l'introduction de Somavert, 117 patients (89,3%) recevaient un analogue de la somatostatine. Ces traitements ont été majoritairement arrêtés avant ou à l'introduction de Somavert (81,2%) toutefois chez 16 patients (13,7%), le traitement par analogue de la somatostatine a été arrêté après instauration de Somavert et chez 6 patients (5,1%) le traitement par analogue de la somatostatine a été maintenu en association à Somavert. Les motifs d'arrêts de traitement par analogue de la somatostatine sont justifiés par l'absence de contrôle de l'IGF-1 chez 82 patients et par des problèmes de tolérance chez 12 patients.

Au total, parmi les 131 patients, 25 (19,1%) patients n'ont pas reçu Somavert conformément à l'indication c'est-à-dire après échec de la chirurgie et ou de la radiothérapie et après échec ou intolérance aux analogues de la somatostatine. Le plus souvent, ces patients n'avaient pas bénéficié de chirurgie et de radiothérapie avant mise sous traitement, dans la moitié des cas, pour des raisons d'inéligibilité ou de récusation de l'intervention ou de la radiothérapie. Pour un nombre limité de ces patients (N=5), Somavert a été prescrit en préparation à la chirurgie.

4.3. Description des modalités de prescription (indication, posologie, co-prescriptions)

Lors de l'initiation, la posologie initiale était de 10,0 mg/jour (médiane), ce qui correspond à la posologie initiale recommandée. Aucun patient ne recevait plus de 20mg/jour.

Le pegvisomant était prescrit en monothérapie chez 79,6% (90/113) des patients, en bithérapie chez 16,8% (19/113) des patients, en trithérapie chez 0,3% (4/113) des patients.

Les médicaments les plus souvent associés étaient les analogues de la somatostatine (dans près de 16% des cas qu'ils soient donnés seuls ou en association avec un autre traitement), les agonistes dopaminergiques et les traitements hormonaux substitutifs (thyroxine, cortisone, testostérone).

Au cours des deux premières années, la posologie médiane du pegvisomant était de 15,0 mg/jour, ce qui correspond aux augmentations posologiques prévues par l'AMM (adaptation en fonction de la réponse hormonale et notamment du taux d'IGF1). Au-delà des deux premières années, les posologies continuent d'augmenter au cours du temps (posologie médiane de 20mg/jour).

4.4. Suivi des patients

Sur les 131 patients inclus dans la cohorte, 71 ont bénéficié d'au moins une visite à 6 mois, 86 à 12 mois, 64 à 24 mois et 50 à 36 mois.

La durée moyenne de suivi des 131 patients était de 2,43 ans \pm 1,3 (Médiane= 2,5 ans).

Lors du ce suivi, les patients ont eu en moyenne un examen d'imagerie tous les deux ans (moyenne = 1,05 \pm 1,2 ; médiane = 1) ce qui est insuffisant au regard des recommandations préconisant une surveillance annuelle.

L'analyse de la taille tumorale chez les 78 patients pour lesquels on dispose d'une imagerie après instauration du traitement par pegvisomant montre :

- une taille inchangée chez 59 patients (75,6%) ;
- une taille diminuée chez 9 patients (11,5%) ;
- une taille augmentée chez 3 patients (3,9%).

Pour 7 patients, cet item n'était pas renseigné. (Chiffres provisoires en attente de relecture centralisée des IRM) ;

Analyse de l'évolution des paramètres cliniques et biologiques

L'évolution des paramètres IGF-1, poids, IMC, pression artérielle diastolique/systolique, glycémie à jeun et hémoglobine glyquée a été analysée. Pour la gestion des données manquantes, 3 analyses de sensibilité ont été réalisées (analyse Last Observation Carried Forward, analyse globale par temps avec une analyse de variance pour mesures répétées entre le MO et M48, analyse par 2 méthodes d'imputations multiples).

Dosage IGF-1

Avant l'instauration du traitement, les taux d'IGF-1 sont connus chez 106 patients.

Un suivi du dosage d'IGF-1 est disponible chez un nombre limité de patients : 86 patients disposent d'au moins une mesure du taux d'IGF-1 à 6 mois, 100 à 12 mois, 72 à 24 mois, 52 à 3 ans et 29 à 4 ans. A ce stade du rapport intermédiaire de l'étude, le nombre de patients ayant eu un suivi du dosage d'IGF-1 au-delà de la médiane de suivi (2,5 ans) est insuffisant pour permettre une interprétation des résultats.

Les taux d'IGF-1 se sont normalisés pour 41,9% de ces patients à 6 mois, 52,0% à 12 mois et 59,7% à 24 mois.

L'analyse de variances par mesures répétées indique une baisse significative du taux d'IGF-1 au cours du temps sur les 4 premières années ($p < 0,0001$).

Le poids et l'IMC ont tendance à augmenter au cours du temps sans augmentation significative ($p = 0,84$ et $0,79$ respectivement).

La pression artérielle systolique est stable au cours du temps. La PA diastolique semble baisser pendant les deux premières années puis augmenter ensuite, l'évolution n'étant pas statistiquement significative ($p = 0,87$).

Il n'a pas été constaté d'évolution significative de la glycémie et de l'hémoglobine glyquée. Toutefois, il est à noter que près de 30 à 50% des patients n'ont aucun dosage biologique au cours des périodes considérées.

Une comparaison avant-après des comorbidités présentées ne met pas en évidence d'excès de pathologies (notamment cardiaques) rapportées après l'instauration du traitement.

Les analyses en sous-groupes présentées « pegvisomant seul » (N=88) versus « pegvisomant associé à d'autres traitements » (N=43) et « patients inclus rétrospectivement » (N=103) versus « patients inclus prospectivement » (N=28) ne mettent pas en évidence de différence sur les différents paramètres cités ci-dessus.

Tolérance

Au cours du suivi, 26 patients (19,8%) ont présenté au moins un événement indésirable. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des troubles gastro-intestinaux et troubles d'ordre général. Sur les 56 événements indésirables présentés, 6 ont été rapportés comme graves dont un considéré comme relié au traitement (ablation de polypes coliques).

Seize patients sur 131 (12,2%) ont présenté une élévation des transaminases (ASAT et/ou ALAT) supérieure ou égale à 2 fois la normale. Aucune élévation supérieure à 3 fois la normale n'a été rapportée. A noter, un cas de lésion hépatique et splénique (sans précision).

Un cas de carcinome péritonéal et un cas de progression d'un néoplasme (sans précision) ont été rapportés et considérés comme non reliés au traitement.

Chez 18 patients (13,7%), le traitement par pegvisomant a été arrêté après une durée médiane de traitement de 21,8 semaines. 8 patients ont arrêté le traitement avant inclusion dans l'étude.

Les motifs d'arrêt de traitement sont multiples : non contrôle des taux d'IGF1 (3 cas), complications thérapeutique (3 cas), événement indésirable grave (1 cas), chirurgie (2 cas), prise de poids (3 cas), survenue de lipodystrophie au point d'injection (1 cas), grossesse ou désir de grossesse (2 cas) intolérance au traitement (1 cas), non déterminé (2 cas).

Chez les patients ayant arrêté le pegvisomant au cours du suivi, la posologie quotidienne moyenne était de 15 mg.