

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

15 mai 2013

*L'avis adopté par la Commission de la Transparence le 06 février 2013
a fait l'objet d'une audition le 15 mai 2013*

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)

Laboratoire PFIZER

DCI	pegvisomant
Code ATC (2011)	H01AX01(Hormones de l'anté-hypophyse et analogues)
Motif de l'examen	Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données recueillies à la demande de la Commission, conformément à l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale.
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	13 novembre 2002 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament orphelin Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle Prescription réservée aux spécialistes et services ENDOCRINOLOGIE Prescription réservée aux spécialistes et services MEDECINE INTERNE

Classification ATC	2011 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
--------------------	--

02 CONTEXTE

Lors de l'inscription initiale de SOMAVERT (avis du 14/01/2004), la Commission de la transparence a demandé la réalisation d'une étude de suivi qui a été intégrée dans la convention du 04/03/2004 avec le CEPS.

En complément d'une étude observationnelle internationale en cours depuis 2004 (étude ACROstudy), le laboratoire a mis en place en 2007 une étude de suivi en France. Cette étude rétro-prospective devait inclure les 300 premiers patients français traités par SOMAVERT afin d'en décrire les motifs de prescription, les conditions d'utilisation et d'assurer un suivi du taux d'IGF-1, des enzymes hépatiques, des signes cliniques de l'acromégalie, de l'effet de SOMAVERT sur le myocarde et l'hypophyse (par IRM annuelle) et de sa tolérance sur une durée de 5 ans conformément aux demandes de la Commission.

Lors du renouvellement d'inscription de SOMAVERT (avis du 1er décembre 2010), un premier rapport intermédiaire de l'étude post-inscription française (date de gel de base : le 15 avril 2008) a été examiné par la Commission. Devant les objectifs d'inclusion non atteints et les données de suivi encore limitées, la Commission a estimé nécessaire de disposer, dans un délai d'un an, de résultats à plus long terme de cette étude post-inscription en cours.

Le laboratoire a déposé ce deuxième rapport intermédiaire le 25 juin 2012.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« 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. »

04 POSOLOGIE

Cf RCP

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le pegvisomant est le seul traitement de l'acromégalie situé en troisième intention, après la chirurgie et /ou la radiothérapie et les analogues de la somatostatine.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Il n'y a pas d'autre médicament indiqué à ce stade de la stratégie de traitement de l'acromégalie.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	14 janvier 2004 Inscription
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. »
SMR (libellé)	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.
ASMR (libellé)	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.
Etude demandée	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 : <ul style="list-style-type: none">- 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.

Date de l'avis (motif de la demande)	19 mai 2010 Renouvellement d'inscription
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-1 ou n'a pas été toléré. »
Réévaluation du SMR (libellé)	<p>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.</p> <p>La spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.</p> <p>Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.</p> <p>Intérêt de santé publique :</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>En conséquence, compte tenu de ces éléments, l'intérêt de santé public rendu par la spécialité SOMAVERT est nul.</p> <p>Cette spécialité est un médicament de troisième intention.</p> <p>Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.</p> <p>Le service médical rendu par cette spécialité est modéré.</p>
Réévaluation de l'ASMR (libellé)	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.
Etude demandée	La Commission de la Transparence souhaite disposer des résultats intermédiaires complétés de l'étude post-inscription en cours dans un délai d'un an.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Suite à la demande de la Commission de la transparence, le laboratoire a déposé en juin 2012 :

- un deuxième rapport intermédiaire de l'étude post-inscription Acrostudy française avec une date de gel de base au 31 décembre 2009 soit environ un recul de 20 mois supplémentaires par rapport au premier rapport intermédiaire déjà examiné par la Commission ;
- des résultats actualisés de l'étude Acrostudy internationale.

08.1 Deuxième rapport intermédiaire de l'étude Acrostudy française

A la date du 31 décembre 2009, sur un total de 1 938 médecins susceptibles de prescrire du pegvisomant contactés, 114 ont accepté de participer à l'étude, 69 ont été actifs (inclusion d'au moins 1 patient) et ont inclus un total de **198 patients** entre juin 2006 et décembre 2009, soient 67 patients supplémentaires par rapport au précédent rapport.

Les résultats descriptifs actualisés des 42 premiers mois d'inclusion en France portent sur un suivi médian de 3,9 ans *versus* 2,5 ans à la date du précédent rapport.

Ces résultats indiquent :

- Un taux de participation resté faible (5,9% de l'ensemble des médecins contactés) ; l'explication fournie consiste essentiellement en une absence de réponse des médecins contactés pour participer à l'étude (75,7%) ;
- Des différences entre les caractéristiques des médecins contactés et celles des médecins participants : avec notamment une sur-représentation chez les médecins participants actifs à l'étude des médecins hospitaliers (77,6% versus 50,2%), des hommes (49,3% versus 36,4%) ; et des disparités régionales liées aux lieux d'exercice des médecins avec soit une sur-représentation (Bretagne, France Comté, Pays de Loire) soit une sous-représentation de certaines régions (Ile de France, Midi Pyrénées) ;
- De grandes disparités d'inclusion entre centres : sur l'ensemble des 60 centres actifs (dans lesquels un ou plusieurs médecins peuvent participer à l'étude), 10 centres ont inclus au moins 5 patients et un centre a inclus 53 patients.

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion étaient les suivantes :

- un sexe ratio (H/F) de 0,50 ;
 - un âge moyen à l'inclusion de 50,8 ans chez les femmes et de 47,6 ans chez les hommes ;
 - une étiologie de l'acromégalie d'origine hypophysaire pour 193 patients. Un syndrome de Mc Cune Albright était associé dans 4 cas et une endocrinopathie multiple de type 1 (MEN-1) dans 5 cas. Une acromégalie familiale est rapportée chez 2 sujets ;
 - des comorbidités fréquemment associées et notamment une hypertension artérielle (31,8%), un diabète (29,4%), des apnées du sommeil (26,7%), des tumeurs bénignes de la prostate (24,7%), de l'arthrose (26,1%) et des tumeurs du colon (22,6%) (incluant dépistage ou traitement des polypes bénins).
- Parmi les tests utilisés pour le diagnostic de l'acromégalie, un dosage d'IGF-1 a été réalisé chez 164 patients, un dosage de l'hormone de croissance (growth hormone, GH) chez 72 patients, un test d'hyperglycémie provoquée chez 89 patients, une mesure de la sécrétion de GH sur 24 heures chez 49 patients et d'autres tests (non spécifiés) chez 33 patients ;
 - Une imagerie a été réalisée chez 160 patients sur 198 : 139 (86,9%) ont eu une IRM et 21 (13,1%) un CT scan. L'examen décrit a été effectué après instauration de SOMAVERT pour 14 patients ;
 - Parmi ces 160 patients, la tumeur était visible chez 152 d'entre eux. Il s'agissait d'un macroadénome pour 134 patients (88,2%), d'un microadénome pour 18 patients (11,8%) ;
 - Un traitement chirurgical a été rapporté chez 158 sur 198 patients et une radiothérapie a été réalisée chez 60 patients ;

- Avant l'introduction de SOMAVERT, 178 sur 198 patients disposaient d'un dosage d'IGF-1 initial dont 158 avaient une valeur jugée supérieure à la normale (valeur médiane 589 ng/ml) et 54 disposaient d'un dosage de GH dont les valeurs médianes étaient de 62mUI/l ou de 17 ng/ml :
- Avant l'instauration de SOMAVERT, 184 patients (92,9%) recevaient un analogue de la somatostatine avec une durée médiane de traitement de 1,7 an. Ce traitement a été majoritairement arrêté avant ou à l'instauration de SOMAVERT (88,0%) et ce, majoritairement en raison de l'absence de contrôle de l'IGF-1 (127 patients soit 69,0%). Toutefois chez 22 patients (12,0%), le traitement par analogue de la somatostatine a été arrêté après l'instauration de SOMAVERT. Les 6 patients identifiés dans le précédent rapport pour lesquels le traitement par analogue de la somatostatine a été maintenu en association à SOMAVERT, ne poursuivaient plus leur traitement antérieur par analogue de la somatostatine à la date du second gel de base. La durée de cette co-prescription n'a pas été précisée pour ces patients.
- 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 21,2%. Le plus souvent, ces patients n'avaient pas bénéficié de chirurgie et de radiothérapie avant mise sous traitement, dans un tiers 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 essentiellement dans deux centres.

8.1.1 Efficacité et surveillance du traitement

A l'occasion de ce deuxième rapport intermédiaire avec un recul de 20 mois supplémentaires au rapport précédent, les données de suivi restent encore limitées.

Sur les 198 patients inclus dans la cohorte, 79 ont bénéficié d'au moins une visite à 6 mois, 151 à 12 mois, 135 à 24 mois, 108 à 36 mois et 78 à 48 mois.

La durée moyenne de suivi des 198 patients a été de 3,6 ans \pm 1,7 (médiane= 3,9 ans).

Toutefois, ces données avec un recul supérieur confirment celles précédemment évaluées par la Commission à savoir :

- une surveillance hypophysaire insuffisante en pratique courante avec une IRM réalisée en moyenne une fois tous les 17 mois ($0,7 \pm 0,4$ examen par an).
- une surveillance insuffisante du dosage d'IGF-1 pour environ 20 à 25% de la cohorte (cf. Tableau 1) :

Tableau 1 : Surveillance et évolution des taux d'IGF-1 (en ng/ml) :

	Période de traitement analysée						
	Avant traitement	6 ^{1ers} mois	1 ^{ère} année	2 ^{ème} année	3 ^{ème} année	4 ^{ème} année	5 ^{ème} année
Nombre de patients avec un suivi biologique du taux d'IGF-1 :							
• Au moins une mesure réalisée	180	149	167	143	112	89	55
• Aucune mesure	18	49	31	38	45	32	35
• Non disponible	-	-	-	17	41	77	108
Nombre de patients en fonction de la normalisation du taux d'IGF-1 (selon la dernière mesure disponible sous SOMAVERT):							
• < norme	0	4	6	9	5	5	2
• = norme	18	62	80	79	81	58	41
• > norme	160	83	79	54	26	26	11
• Non déterminée	-	-	2	1	-	-	1
Valeur médiane de la dernière mesure du taux d'IGF-1 (en ng/ml) rapportée au cours de la période	527,5	328,0	285,5	256,0	228,0	224,2	211,0

Au cours des 6 premiers mois de traitement, 25% patients ne disposaient d'aucune mesure du taux d'IGF-1, 16% au cours de la 1^{ère} année, 21% au cours de la 2^{ème}, 29% au cours de la 3^{ème} année de traitement. 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 de la cohorte est insuffisant pour permettre une interprétation des résultats.

- Une posologie relativement bien respectée :

La posologie initiale a été de 10 mg/jour pour 83,3% des patients, 15 mg/jour pour 6,6% des patients et de 20 mg/jour pour 5,5% des patients. La posologie médiane de pegvisomant était de 15 mg/jour après 2 ans de traitement et de 18,6 mg/jour après 3 ans de traitement.

Par ailleurs, un traitement par analogue de la somatostatine a été associé chez 47 patients après le début de traitement par pegvisomant.

- Une diminution statistiquement significative du taux d'IGF-1 sous traitement ($p < 10^{-4}$, selon une analyse de variance pour mesures répétées réalisée sur la durée totale du suivi de 5 ans) :

Des taux d'IGF-1 sont normalisés pour plus de la moitié des patients traités et disposant de cette mesure.

Selon la dernière mesure d'IGF-1 rapportée sur la période analysée, 44,3% des 149 patients ayant au moins une mesure d'IGF-1 obtiennent un taux d'IGF-1 normalisé à 6 mois, 51,5% des 167 patients à 12 mois, 61,5% des 143 patients à 24 mois et 76,8% des 112 patients à 36 mois (cf. tableau 1).

Le pourcentage de répondeurs paraît donc progresser y compris au delà de deux ans de traitement même si ces résultats méritent d'être confirmés avec un plus grand recul.

Ces données actualisées confirment également l'absence d'évolution des autres paramètres cliniques et biologiques étudiés.

L'analyse de variance pour mesures répétées n'a pas permis de constater d'évolution significative du poids ($p=0,89$), de l'IMC ($p=0,997$), de la pression artérielle systolique ($p=0,68$) et diastolique ($p=0,48$), ni de l'hémoglobine glyquée ($p=0,28$). Seule une tendance à la diminution de la glycémie à jeun a été retrouvée ($p=0,01$). Toutefois, ces analyses sont à interpréter avec la plus grande

prudence en raison du nombre trop important de données manquantes rapportées pour chacun des paramètres étudiés.

Le suivi de l'évolution des signes cliniques et notamment des co-morbidités (diabète, hypertension artérielle, cardiomyopathies, tumeurs coliques et thyroïdiens, apnée du sommeil, ...) tel qu'initialement demandé par la Commission et prévu au protocole est limité à ce stade. En effet, la comparaison avant-après de l'évolution des co-morbidités présentée dans le rapport intermédiaire est sommaire et ne permet pas de tirer de conclusion.

8.1.2 Tolérance/Effets indésirables

A l'occasion de ce second rapport intermédiaire, 5 patients sont décédés. Les causes de décès rapportées sont : un cancer de l'estomac, un infarctus du myocarde, une pancréatite aiguë, un accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque. Aucun de ces décès n'a été considéré comme lié au traitement.

Les arrêts de traitement définitifs ont concerné 32 patients (16,2%). Ces arrêts sont survenus après une durée médiane de traitement de 74,2 semaines. Les arrêts définitifs de traitement pour événements indésirables ont été rapportés chez 8 patients. Ces événements étaient principalement des prises de poids, des réactions cutanées au point d'injection, des troubles du sommeil, une insuffisance rénale.

Chez 9 des 32 patients le traitement a été remplacé par un analogue de la somatostatine et dans deux cas par la cabergoline.

Au cours du suivi, l'incidence des événements indésirables a été de 56,6% (112 patients sur 198 ayant présenté 310 événements indésirables). Les événements les plus fréquemment rapportés étaient des troubles gastro-intestinaux et des réactions au site d'injection.

Parmi ces événements, 12,9% ont été considérés comme graves dont 2 ont été considérés comme liés au traitement par SOMAVERT (un cas d'asthénie et un cas de récurrence de tumeur hypophysaire ont conduit à l'arrêt du traitement).

Une élévation des transaminases (ASAT ou ALAT) supérieure ou égale à 2 ou 3 fois la normale a été rapportée chez 23 patients (11,6%) et chez 7 patients (3,5%) respectivement.

Une augmentation de la taille tumorale a été observée chez 7,4% des patients (12/164 patients pour lesquels on dispose d'une imagerie après instauration du traitement par pegvisomant) ;

08.2 Etude Acrostudy internationale

Cette étude observationnelle internationale débutée en 2004 à la demande de l'EMA a pour but principal de recueillir des données sur la tolérance à long terme de SOMAVERT dans les conditions réelles d'utilisation, particulièrement en ce qui concerne l'évolution du volume de la tumeur hypophysaire sous traitement.

L'analyse intermédiaire a été effectuée à partir de données arrêtées au 31 décembre 2009 et porte sur 1 288 patients recrutés dans 12 pays dont 1 227 sont toujours suivis à la date du rapport. La durée moyenne de suivi dans la cohorte est de 2,1 ans (médiane = 2,0 ans) et la durée moyenne des patients sous traitement par SOMAVERT est de 3,7 ans.

– Caractéristiques des patients :

Environ la moitié des patients sont des hommes ; l'âge moyen au début du traitement par SOMAVERT est de 49,8 ans. Parmi les 1288 patients; 81% d'entre eux étaient déjà sous traitement par SOMAVERT au moment de leur inclusion. Sur les 1023 patients avec au moins une co-morbidité associée, les plus fréquentes étaient : l'hypertension (50,5%), le diabète (33,2%), l'arthrose (24,1%), l'apnée du sommeil (21,8%) et les cancers thyroïdiens (21,0%).

- Traitements antérieurs :
Les patients avaient été traités auparavant par chirurgie (74,1%) et par radiothérapie (28,1%) ou par traitements médicaux (87,8%) ; 12,2% des patients n'avaient reçu aucun traitement médicamenteux. 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 22,5%.
- Traitement :
Cinquante pour cent (50,3%) des patients recevaient SOMAVERT seul au début du traitement ; 36,3% étaient traités par SOMAVERT associé à un analogue de la somatostatine ; 5,5% étaient traités par SOMAVERT associé à un autre traitement médicamenteux (non précisé) et 7,8% étaient traités par SOMAVERT associé aux deux types de traitements.
La posologie initiale a été de 10 mg/j à 15 mg/j pour 70,3% des patients, de 15 mg/j à 20 mg/j pour 7,6% des patients, de 20 mg/j à 25 mg/j pour 7,6% des patients et de plus de 25mg/j pour 6,2% des patients.
- Efficacité :
Le taux d'IGF-1 était normalisé pour 56,6% des 769 patients ayant des données disponibles à 1 an de traitement, pour 60,4% des 705 patients à 2 ans, pour 60,2% des 563 patients à 3 ans et pour 63,3% des 406 patients à 4 ans.
- Tolérance :
Au 31 décembre 2009, 15 patients sont décédés. Les causes de décès rapportées pour 12 de ces patients sont : un cancer de l'estomac, un infarctus du myocarde, une pancréatite aiguë, un accident vasculaire cérébral, une hémorragie cérébrale, quatre cas d'insuffisance cardiaque, un mélanome métastasé, un collapsus circulatoire, une aggravation des comorbidités. Aucun de ces décès n'a été considéré comme lié au traitement.
Les arrêts définitifs de traitement pour événements indésirables ont été rapportés chez 22 patients. En dehors des décès, ces événements étaient principalement liés à l'évolution de la tumeur pituitaire ou à des anomalies hépatiques.
Au cours du suivi, l'incidence des événements indésirables a été de 37,0% (477 patients sur 1288 ayant présenté 1147 événements indésirables). Les événements les plus fréquemment rapportés étaient des anomalies de la fonction hépatique, des augmentations d'IGF-1, une récurrence de la tumeur hypophysaire, des maux de tête, de l'hypertension, des arthralgies, des polypes et du diabète et des augmentations de l'hémoglobine glyquée.
Ces événements ont été considérés comme graves chez 159 patients (soit 12,3%) dont 26 ont été considérés comme liés au traitement par SOMAVERT (13 cas d'anomalie de la fonction hépatique, 8 cas de récurrence de tumeur hypophysaire, une progression tumorale et une hémorragie cérébrale, autres non spécifiés) et 22 ont conduit à l'arrêt du traitement.
Une élévation des transaminases (ASAT ou ALAT) supérieure ou égale à 2 ou 3 fois la normale a été rapportée chez 101 patients (7,8%) et chez 50 patients (3,9%) respectivement.
Il n'a pas été rapporté d'insuffisance hépatique.
Une augmentation de la taille tumorale a été observée chez 7,2% des patients (67/936 patients pour lesquels on dispose d'une imagerie après instauration du traitement par pegvisomant) ; après relecture centralisée de 2/3 tiers des IRM, seuls 14 de ces augmentations ont été confirmées.

08.3 Données de prescription

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

08.4 Résumé & discussion

Le second rapport intermédiaire de l'étude Acrostudy française intègre les résultats descriptifs actualisés des 42 premiers mois d'inclusion en France de l'étude post-inscription et porte sur 198 patients avec un suivi médian de 3,9 ans.

Par rapport au premier rapport, ces résultats actualisés au 31 décembre 2009 intègrent les données des 67 patients supplémentaires inclus ainsi que les données des patients déjà inclus avec un recul de 20 mois supplémentaires.

La Commission déplore toutefois qu'un rapport plus récent des données n'ait pas été déposé par le laboratoire.

Par ailleurs, elle note que l'objectif d'inclusion initialement fixé dans le protocole, c'est-à-dire un suivi exhaustif des 300 premiers patients traités, n'est toujours pas atteint depuis 2005, majoritairement en raison de la non participation des médecins sollicités, dans une indication rare d'une pathologie rare.

Les résultats de ce second rapport intermédiaire indiquent :

- le respect de l'indication en troisième ligne de SOMAVERT dans près de 80% des cas ;
- une reprise des analogues de la somatostatine dans plus de 20% des cas ;
- une insuffisance de surveillance par IRM tant à l'inclusion qu'au cours du suivi
- une insuffisance du dosage de l'IGF-1 pour environ 20 à 25% de la cohorte conduisant la Commission à s'interroger sur le contrôle qualité de l'étude réalisé par le laboratoire;
- sur la base des données recueillies et donc sous réserve des données manquantes, une efficacité biologique sur la normalisation de l'IGF-1 comprise entre 44,3% et 76,8% patients ;
- une absence d'efficacité sur les autres paramètres cliniques et biologiques étudiés (poids, indice de masse corporel, pression artérielle systolique et diastolique, hémoglobine glyquée) avec un nombre important de données manquantes pour ces paramètres ;

Par ailleurs, l'analyse présentée dans ce rapport intermédiaire de l'évolution des co-morbidités (notamment diabète, hypertension artérielle, cardiomyopathies, tumeurs coliques et thyroïdiens, apnée du sommeil, ...) ne permet de tirer aucune conclusion.

Le rapport intermédiaire de l'étude Acrostudy internationale porte sur 1 288 patients avec un suivi moyen sous traitement de 3,7 ans conforte les données françaises disponibles :

- Le respect de l'indication en troisième ligne est également rapporté dans près de 80% des cas.
- Le taux de normalisation de l'IGF-1 a été compris entre 56,6% et 63,3% des patients, proches de ceux retrouvés en France et confirment des taux inférieurs retrouvés en pratique courante par rapport à ceux retrouvés dans les essais.

Les autres paramètres cliniques et biologiques n'ont pas été spécifiquement décrits dans le rapport international.

Concernant la tolérance, les effets indésirables les plus fréquents sous traitement par SOMAVERT ont été des anomalies du bilan hépatique (>3N) qui ont concerné 3,9% des patients de l'étude observationnelle internationale Acrostudy et 3,5% des patients de l'étude française. La tolérance hépatique paraît donc acceptable.

La Commission s'inquiète toutefois d'une augmentation de volume de la tumeur rapportée plus fréquemment par rapport au précédent rapport chez les patients pour lesquels on dispose d'une imagerie après instauration du traitement (avant relecture centralisée) : 7,4% vers 3,9% dans l'étude post-inscription et 7,2% vers 5,9% dans l'étude internationale.

08.5 Programme d'études

L'étude Acrostudy française devrait s'achever en 2018 compte-tenu de la période d'inclusion de plus de 5 ans qui a été nécessaire au laboratoire pour respecter ses engagements en termes de recrutement (fin de l'inclusion des 300 patients français prévue au début de l'année 2013) et de la durée de suivi prévue des patients inclus qui était de 5 ans.

La durée de l'étude internationale Acrostudy mis en place à la demande de l'EMA en 2004 était également d'*au minimum* 5 ans. Toutefois, l'EMA a considéré comme clos à la date du 28 janvier 2013 les engagements du laboratoire relatif à l'étude Acrostudy.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

09.1 Stratégie thérapeutique

D'après le consensus français sur la prise en charge de l'acromégalie¹ :

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 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, afin de 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.

09.2 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

SOMAVERT est un traitement de 3^{ème} intention, en cas de réponse inadéquate à la chirurgie et/ou à la radiothérapie et de résistance ou d'intolérance aux analogues de la somatostatine.

¹ Chanson P, *et al.* Consensus français sur la prise en charge de l'acromégalie. Annales d'endocrinologie 2009 ; 70 : e9-e22

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 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 comorbidités : hypertension, diabète, cardiomyopathie, apnées du sommeil, arthropathies, et d'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.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

► Cette spécialité est un médicament de troisième intention.

► Intérêt de santé publique :

L'acromégalie est une endocrinopathie chronique grave, qui s'accompagne de comorbidités 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 moindre en pratique clinique quotidienne par rapport aux résultats constatés préalablement dans les essais cliniques.

Il n'y a que peu de données sur l'effet à long terme de SOMAVERT, sur les paramètres cliniques étudiés et sur les co-morbidités.

En conséquence, compte tenu de ces éléments, les spécialités SOMAVERT ne présentent pas d'intérêt de santé publique.

Compte tenu d'une part des résultats intermédiaires des études observationnelles, à savoir une moindre efficacité de SOMAVERT sur la normalisation de l'IGF-1 en pratique courante par rapport aux résultats des essais cliniques et l'absence d'évolution des autres paramètres cliniques et biologiques étudiés, et d'autre part de la qualité insuffisante du déroulement de ces études, les données déposées ne permettent pas à la Commission d'avoir l'assurance de statuer sur des données robustes. La Commission considère donc que le service médical rendu par SOMAVERT est faible dans l'indication de l'AMM.

010.2 Amélioration du service médical rendu

SOMAVERT conserve une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients ayant une acromégalie, 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.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'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. » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 100%**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► **Demandes de données**

La Commission souhaite disposer des résultats actualisés des études Acrostudy française et internationale lors du prochain renouvellement d'inscription de SOMAVERT.