



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

3 janvier 2007

**SOMATULINE L.P. 120 mg, solution injectable à libération prolongée en seringue
préremplie :**

Boîte de 1 seringue préremplie de 0,5 ml (CIP : 357 289-5)

Laboratoires BEAUFOR IPSEN Pharma

Lanréotide (acétate de)

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle.

Date de l'AMM :

24 juillet 2001

28 septembre 2004 : EI (« traitement des symptômes cliniques des tumeurs carcinoïdes »)

23 février 2006 : Modification de l'AMM concernant le schéma posologique dans les indications de l'acromégalie : « chez les patients bien contrôlés par analogue de la somatostatine, SOMATULINE LP 120 mg peut être administrée tous les 42 ou 56 jours ».

NB : cette modification apparaît également dans les RCP de Somatuline LP 60 mg et 90 mg.

Spécialité remboursable Sécurité Sociale (100%) et agréée aux collectivités.

Motif de la demande : Examen de la modification du schéma posologique dans l'acromégalie.

Indications

Traitement de l'acromégalie lorsque les sécrétions d'hormone de croissance (GH) et d'IGF-1 ne sont pas normalisées après chirurgie et (ou) radiothérapie.

Traitement des symptômes cliniques au cours de l'acromégalie.

Traitement des symptômes cliniques des tumeurs carcinoïdes.

Posologie

SOMATULINE L.P., solution injectable à libération prolongée existe sous 3 dosages différents : 60 mg, 90 mg et 120 mg.

Initiation du traitement

Dans l'acromégalie :

La posologie recommandée varie de 60 à 120 mg tous les 28 jours.

Par exemple :

- Chez les patients préalablement traités par SOMATULINE L.P. 30 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (I.M.) à libération prolongée tous les 14 jours, la dose initiale de SOMATULINE L.P. est de 60 mg tous les 28 jours ;
- Chez les patients préalablement traités par SOMATULINE L.P. 30 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (I.M.) à libération prolongée tous les 10 jours, la dose initiale de SOMATULINE L.P. est de 90 mg tous les 28 jours ;
- Chez les patients préalablement traités par SOMATULINE L.P. 30 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (I.M.) à libération prolongée tous les 7 jours, la dose initiale de SOMATULINE L.P. est de 120 mg tous les 28 jours.

Adaptation du traitement

Le traitement doit être adapté à chaque patient, en milieu spécialisé.

La posologie sera adaptée en fonction de l'évolution des concentrations plasmatiques de GH et d'IGF-1, ainsi que de l'évolution des signes cliniques.

Dans l'acromégalie, il est conseillé :

- de diminuer la dose lorsque les concentrations de GH et d'IGF-1 sont normalisées (taux de GH <1 ng/ml et taux d'IGF-1 normalisé et /ou disparition des symptômes cliniques),
- de maintenir la dose lorsque les concentrations de GH sont comprises entre 2,5 ng/ml et 1 ng/ml,
- d'augmenter la dose lorsque les concentrations de GH sont supérieures à 2,5 ng/ml.

« Chez les patients bien contrôlés par analogue de la somatostatine, SOMATULINE LP 120 mg peut être administrée tous les 42 ou 56 jours. »

Réévaluation du service médical rendu

Le laboratoire a versé 5 études au dossier :

- Etude 046 ayant évalué la non-infériorité d'une injection de SOMATULINE LP 120 mg tous les 28, 42 ou 56 jours à une injection de SOMATULINE LP 30 mg tous les 7, 10 ou 14 jours chez des patients acromégales.
- Etude 077 ayant évalué l'efficacité de la SOMATULINE LP 120 mg administrée tous les 56 jours chez des patients acromégales non prétraités par un analogue de la somatostatine. Ce schéma d'administration est différent du schéma posologique recommandé par l'AMM. Cette étude ne sera donc pas détaillée dans le présent avis.
- Etude 709¹ ayant évalué la non-infériorité d'une injection de SOMATULINE LP 60 mg, 90 mg et 120 mg tous les 28 jours pendant 3 mois chez des patients acromégales préalablement traités par SOMATULINE LP 30 mg. Cette étude a déjà été analysée par la Commission de la Transparence (avis SOMATULINE LP 60 mg, 90 mg et 120 mg du 3 octobre 2001). Deux études de suivi à long terme de cette étude 709 ont également été versées au dossier : l'étude 710 d'une durée de 1 an² et l'étude CARON 2006 d'une durée de 3 ans³. Ces 3 études ne seront pas détaillées dans le présent avis car elles ne correspondent pas au nouveau schéma d'administration évalué dans cet avis.

Etude 046 :

Il s'agit d'une étude ouverte⁴ dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité d'une injection de SOMATULINE LP 120 mg administrée tous les 28, 42 ou 56 jours par rapport à une injection de SOMATULINE LP 30 mg administrée tous les 7, 10 ou 14 jours chez des patients acromégales répondeurs à la SOMATULINE LP 30 mg.

Dans cette étude chaque patient a été son propre témoin.

Critères d'inclusion :

- Acromégalie active (concentration en hormone de croissance (GH) > 2 ng/ml après le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale et taux d'IGF-1 élevé ou concentration en GH > 5 ng/ml à l'inclusion chez les patients présentant une excision incomplète de la tumeur) ;
- Acromégales ayant eu une radiothérapie depuis plus de 10 ans ;
- Traitement depuis au moins 2 mois par SOMATULINE LP 30 mg en injection IM tous les 7, 10 ou 14 jours ;
- Patients répondeurs au traitement par SOMATULINE LP 30 mg.

Un patient était considéré comme répondeur au traitement par analogue de la somatostatine s'il était observé :

- une réduction de la concentration en hormone de croissance (GH) ≥ 50 %,
- et/ou une réduction du taux d'IGF-1 ≥ 30 %,
- ou une normalisation de ces deux taux après deux mois de traitement.

Le critère principal d'efficacité a été l'évolution de la concentration en hormone de croissance [GH]. Le traitement par SOMATULINE LP 120 mg tous les 28, 42 ou 56 jours était considéré comme non inférieur à SOMATULINE LP 30 mg tous les 7, 10 ou 14 jours si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de $\ln(\text{GH}_{\text{somat.LP 120 mg}}/\text{GH}_{\text{somat.LP 30 mg}})$ était < 125 %.

¹ Caron P et al. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotide Autogel) in the management of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87 : 99-104.

² Caron P et al. One year follow-up of patients with acromegaly treated with fixed doses of lanreotide Autogel®. Clinical Endocrinology, 2004, 60 : 734-740.

³ Caron P et al. Effectiveness and tolerability of 3-year lanreotide Autogel® treatment in patients with acromegaly. Clinical Endocrinology, 2006, 64 : 209-214.

⁴ Lucas, Astorga and the spanish- Portuguese multicentre atogel study group. Efficacy of lanreotide atogel administered every 4-8 weeks in patients with acromegaly previously responsive to lanreotide microparticle 30 mg : a phase III trial. Clin Endocrinol 2006; 65 : 320-326.

Résultats :

Population de l'étude

Prétraitement	Traitement	Nombre de patients	
		ITT	PP
SOMATULINE LP 30 mg/14 j → SOMATULINE LP 120 mg/56 j		53	48
SOMATULINE LP 30 mg/10 j → SOMATULINE LP 120 mg/42 j		27	22
SOMATULINE LP 30 mg/7 j → SOMATULINE LP 120 mg/28 j		13	10

Les patients ont reçu au total 3 ou 5 injections de SOMATULINE LP 120 mg en fonction des centres. Le dosage de GH a été réalisé avant chacune des injections de SOMATULINE LP 120 mg et au cours des 4 visites de contrôle qui ont suivi la dernière injection. La dernière visite de suivi V4 a eu lieu 28 jours, 42 jours ou 56 jours après la dernière injection en fonction des schémas d'administration.

Résultats de l'analyse sur le critère principal d'efficacité :

Evolution de la concentration en GH (en ng/ml) en fonction du schéma d'administration

	SOMATULINE LP 120 mg/28 jours	SOMATULINE LP 120 mg/42 jours	SOMATULINE LP 120 mg/56 jours	Moyennes des concentrations
[GH] initiale	10,7 ± 9,5	4,5 ± 2,8	2,6 ± 2,7	4,1 ± 4,9
[GH] à la dernière injection	8,2 ± 7,7	3,7 ± 2,6	2,5 ± 4,6	3,6 ± 4,9
[GH] à la dernière visite V4	9,5 ± 8,0	3,5 ± 2,6	2,5 ± 3,8	3,7 ± 4,7

- L'analyse en *per protocole* a démontré que le traitement par SOMATULINE LP 120 mg tous les 28, 42 ou 56 jours était non inférieur à SOMATULINE LP 30 mg tous les 7, 10 ou 14 jours : la borne supérieure de l'IC à 95 % était de 76,8 % (< 125 %).
- Les résultats en ITT ont confirmé ceux observés en *per protocole* puisque la borne supérieure de l'IC à 95 % était de 77,7 % (< 125 %).

Seules les bornes supérieures de l'IC 95 % sont fournies dans le rapport d'étude.

- Après traitement par SOMATULINE LP 120 mg, la moyenne des concentrations en GH est passée de 4,1 ng/ml à 3,7 ng/ml (population *per protocole*).

Tolérance :

Au cours de l'étude, 69,1 % des patients ont eu au moins un événement indésirable imputable au traitement.

Les troubles gastro-intestinaux ont été les plus fréquents : diarrhée 51,5 %, flatulence 42,3 %, et douleurs abdominales 41,2 %.

Une lithiase biliaire a été observée chez 8,2 % des patients.

Sur 205 événements, 7 observés le jour de l'injection ont été considérés comme sévères (3 cas de diarrhée, 1 cas de flatulence, 1 cas de douleur au site d'injection, et 1 cas de céphalée).

Un patient est décédé d'une cardiomyopathie au cours de l'étude.

Conclusion :

Les résultats en *per protocole* ont montré que le schéma d'administration de SOMATULINE LP 120 mg tous les 28, 42 ou 56 jours est non inférieur à celui de SOMATULINE LP 30 mg tous les 7, 10 ou 14 jours. Ces résultats sont confirmés par l'analyse en ITT.

Le service médical rendu pour cette spécialité reste important dans l'indication de l'AMM.

Le nouveau schéma posologique de SOMATULINE LP 120 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la prise en charge actuelle par les autres analogues de la somatostatine chez les patients acromégales.

Dont acte.