

AVIS DE LA COMMISSION

14 janvier 2004

Nouvel examen des spécialités

SOMAVERT 10 mg poudre et solvant pour solution injectable – Boîte de 30

SOMAVERT 15 mg poudre et solvant pour solution injectable – Boîte de 30

**SOMAVERT 20 mg poudre et solvant pour solution injectable – Boîte de 1 et
boîte de 30**

PHARMACIA Enterprises S.A.

pegvisomant

Suite à l'audition du laboratoire le 17 décembre 2003, l'avis de la Commission du 15 octobre 2003 est modifié selon le texte ci-après.

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

AVIS DE LA COMMISSION

15 octobre 2003

14 janvier 2004

SOMAVERT 10 mg poudre et solvant pour solution injectable – Boîte de 30

SOMAVERT 15 mg poudre et solvant pour solution injectable – Boîte de 30

**SOMAVERT 20 mg poudre et solvant pour solution injectable – Boîte de 1 et
boîte de 30**

PHARMACIA Enterprises S.A.

pegvisomant

Liste I – prescription initiale hospitalière ; initiation du traitement sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'acromégalie.

Date de l'AMM : 13 novembre 2002 pour les boîtes de 30
16 septembre 2003 pour la boîte de 1

Caractéristiques de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

pegvisomant

1.2. Originalité

Médicament orphelin.

Le pegvisomant est un analogue de l'hormone de croissance humaine modifié par génie génétique pour être un antagoniste du récepteur de l'hormone de croissance.

1.3. 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.

1.4. Posologie

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

L'association de SOMAVERT avec les analogues de la somatostatine n'ayant pas été étudiée, la poursuite du traitement avec ces derniers devra être évaluée.

Une dose de charge de 80 mg devra être administrée par voie sous-cutanée sous contrôle médical.

Ensuite SOMAVERT 10 mg reconstitué dans 1 ml d'eau pour préparations injectables devront être administrés une fois par jour par voie sous-cutanée.

L'ajustement de dose devra être basé sur les taux sériques d'IGF-1. Les concentrations sériques d'IGF-1 doivent être mesurées toute les quatre à six semaines, et une adaptation appropriée des doses doit être faite par palier 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.

Cf. RCP.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC proposé

H	:	Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues
01	:	Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues
A	:	Hormones de l'anté hypophyse et analogues
X	:	Antagonistes de la somatostatine
01	:	pegvisomant

2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Indiqués en deuxième intention :

Lanréotide :

SOMATULINE L.P. 30 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (IM) à libération prolongée

SOMATULINE L.P. 60 mg, solution injectable à libération prolongée en seringue pré-remplie

SOMATULINE L.P. 90 mg, solution injectable à libération prolongée en seringue pré-remplie

SOMATULINE L.P. 120 mg, solution injectable à libération prolongée en seringue pré-remplie

Octreotide :

SANDOSTATINE, solution injectable à 50 µg/ml

SANDOSTATINE, solution injectable à 100 µg/ml

SANDOSTATINE, solution injectable à 500 µg/ml

SANDOSTATINE L.P. 10 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (IM) à libération prolongée

SANDOSTATINE L.P. 20 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (IM) à libération prolongée

SANDOSTATINE L.P. 30 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (IM) à libération prolongée

Indiqués en troisième intention :

Néant

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement : SOMATULINE LP 30 mg

Le plus économique en coût de traitement : SANDOSTATINE, 50 µg/ml

Les derniers inscrits : SOMATULINE L.P. 60, 90 et 120 mg, solution injectable à libération prolongée en seringue pré-remplie (JO du 11 janvier 2002)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Deux études principales ont été réalisées, suivies d'extension en ouvert.

3.1. Première étude et ses extensions en ouvert

a) Etude de phase II, randomisée, en double aveugle, comparant 2 doses de pegvisomant administré de façon hebdomadaire (30 mg ou 80 mg) à un placebo, pendant 6 semaines chez des patients acromégales.

b) Elle a été suivie par une première phase d'extension en ouvert au cours de laquelle les patients ont reçu des injections hebdomadaires de pegvisomant (30 mg par semaine avec possibilité d'augmenter les doses toutes les 2 semaines, de 10 mg par semaine, jusqu'à un maximum de 80 mg par semaine).

c) Au cours de la deuxième phase d'extension en ouvert, les patients ont reçu une injection quotidienne de 10 mg de pegvisomant par voie sous cutanée, pouvant être augmentée jusqu'à 40 mg par jour.

Pour être inclus, les patients devaient avoir des taux d'IGF-1 > 1,5 fois la limite supérieure de la normale.

Critères principaux d'évaluation :

a) pourcentage de réduction de l'IGF-1 entre le début et la fin de la première phase de traitement.

b) pourcentage de patients ayant normalisé leur taux d'IGF-1 au cours de l'étude.

Critères secondaires : score de sévérité des symptômes,
taille de l'annulaire.

46 patients ont été randomisés : 15 dans le groupe placebo
16 dans le groupe pegvisomant 30 mg
15 dans le groupe pegvisomant 80 mg

3.1.1 Efficacité dans la première étude :

	Taux moyen d'IGF-1 après 6 semaines de traitement (ng/ml)	% de réduction de l'IGF-1 après 6 semaines de traitement par rapport à baseline	Patients ayant eu un taux d'IGF-1 normalisé pendant l'étude N(%)
placebo	893,4 $\pm$ 327,7	- 0,4 $\pm$ 4,8	1 (6,7)
Pegvisomant 30 mg	816,4 $\pm$ 465,1	-15,7 $\pm$ 4,8*	2 (12,5)
Pegvisomant 80 mg	620,2 $\pm$ 298,0	-31,3 $\pm$ 6,7*	4 (26,7)

* p<0,05 par rapport au placebo

Il n'y a pas eu d'amélioration significative des symptômes de l'acromégalie au cours de l'étude et la taille de la tumeur est restée inchangée chez tous les patients.

3.1.2 Efficacité au cours de la première extension en ouvert

36 patients ont été inclus dans cette première extension en ouvert, avec injection hebdomadaire : 34 patients ayant terminé l'étude précédente, 1 patient qui était sorti de l'étude précédente et 1 nouveau patient.

La durée moyenne de traitement pour cette phase de traitement a été de 23 semaines. Les patients débutaient le traitement par 30 mg par semaine de pegvisomant, avec possibilité d'augmenter jusqu'à 80 mg.

Il n'y a pas eu d'analyse formelle de l'efficacité. Les taux d'IGF-1 observés ne se sont normalisés que chez moins de 50 % des patients (17/35). Le taux moyen a été abaissé de 911 ng/ml (au début de la première étude) à 465 ng/ml.

3.1.3 Efficacité au cours de la seconde extension en ouvert

32 patients ont poursuivi le traitement par injection *quotidienne* de pegvisomant. 6 autres patients ont également participé à l'étude. Les patients débutaient le traitement par 10 mg par jour de pegvisomant, avec possibilité d'augmenter jusqu'à 40 mg.

La durée moyenne de traitement pour cette phase de traitement a été de 83 semaines.

Le taux moyen d'IGF-1 a été abaissé de 445 ng/ml à 275 ng/ml. 35/38 patients ont eu un taux d'IGF-1 normal à la fin de l'étude. La dose moyenne de pegvisomant pour obtenir un taux d'IGF-1 normal a été de 14,4 mg/jour.

3.1.4 Tolérance

Deux événements indésirables graves possiblement liés au traitement ont été notifiés. Ils n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement :

- vertige de Ménières,
- attaque de panique.

4 patients ont arrêté prématurément le traitement pour événement indésirable :

- élévation des enzymes hépatiques chez une femme traitée par pegvisomant à 10 mg/jour. Les transaminases sont revenues à la normale après arrêt du traitement.
- lipodystrophie au site d'injection, considérée comme liée au traitement,
- accident vasculaire cérébral
- infarctus du myocarde ayant entraîné le décès du patient.

3.2. Seconde étude et son extension en ouvert

Etude randomisée, en double aveugle ayant comparé 3 doses de pegvisomant (10, 15 ou 20 mg par jour), après une dose de charge de 80 mg, à un placebo, sur 12 semaines. Les patients, acromégales, devaient avoir un taux d'IGF-1 supérieur à 1,3 fois la normale.

Critère principal : - pourcentage de réduction de l'IGF-1 entre le début et la fin du traitement (12 semaines).

Critères secondaires : - pourcentage de patients ayant normalisé leur taux d'IGF-1 au cours de l'étude,
- score de sévérité des symptômes (échelle en 9 points) : gonflement des tissus mous, arthralgies, céphalées, transpiration et fatigue,
- taille de l'annulaire,

Cette étude a été suivie d'une phase d'extension en ouvert ayant inclus également de nouveaux patients, au cours de laquelle tous les patients ont reçu du pegvisomant 10 mg par jour. Les doses pouvaient être adaptées après 8 semaines de traitement, en fonction du taux d'IGF-1, par palier de 5 mg, pour être comprises entre 5 et 30 mg par jour.

3.2.1 Efficacité de l'étude en aveugle

112 patients ont été randomisés : 32 dans le groupe placebo
 26 dans le groupe pegvisomant 10 mg
 26 dans le groupe pegvisomant 15 mg
 28 dans le groupe pegvisomant 20 mg

	Taux moyen d'IGF-1 après 12 semaines de traitement (ng/ml)	% de réduction de l'IGF-1 après 12 semaines de traitement par rapport à baseline	Patients ayant eu un taux d'IGF-1 normalisé pendant l'étude N(%)	Modification de la taille de l'annulaire (mm)
placebo	639,7	4,0	3 (9,7)	-0,1
Pegvisomant 10 mg	449,1	* 26,7	14 (53,8)	-0,8
Pegvisomant 15 mg	320,9	** 50,1	21 (80,8)	** -1,9
Pegvisomant 20 mg	278,0	*** 62,5	25 (89,3)	** -2,5

P<0,05 * versus placebo
 * versus 10 mg
 * versus 15 mg

Il a été également noté une amélioration significative du score de sévérité de l'acromégalie, mais pas de modification de la taille de la tumeur.

3.2.2 Efficacité de l'extension en ouvert

109 patients ont été inclus : 102 ayant terminé l'étude précédente, 6 nouveaux patients n'ayant jamais été traités et un patient ayant arrêté sa participation à l'étude précédente. Ils ont été traités par une dose quotidienne de 10 mg, ajustée ensuite par palier de 5 mg en fonction des taux d'IGF-1, jusqu'à une dose maximale de 40 mg par jour.

La durée moyenne de traitement pour cette phase de traitement a été de 41,6 semaines.

	Taux moyen d'IGF-1 (ng/ml)	% de réduction de l'IGF-1	Patients ayant eu un taux d'IGF-1 normalisé pendant l'étude %
À l'entrée dans l'étude randomisée	718 ± 31	Sans objet	Sans objet
À l'entrée dans l'étude en ouvert	567 ± 37	Sans objet	Sans objet
A la fin de l'étude en ouvert	349 ± 187	47,8 Par rapport à l'entrée dans l'étude randomisée	92,6

3.2.3 Tolérance

Au cours de l'étude en aveugle, un patient du groupe pegvisomant 15 mg a présenté une élévation des transaminases après 8 semaines de traitement. Les taux de ses transaminases sont revenus à la normale à l'arrêt du traitement.

Au cours de l'extension en ouvert, quatre patients ont arrêté le traitement pour événement indésirable :

- céphalées, considérées comme liées au traitement
- décès par cancer gastrique,
- cancer du pancréas,
- prise de poids.

Un patient a eu une augmentation de la taille de sa tumeur, un autre a eu une augmentation transitoire du taux des Ac anti-GH, sans conséquence sur le taux d'IGF-1.

Le taux moyen de GH s'est élevé de 9,7 ng/ml jusqu'à une valeur en plateau de 19,0 mg/ml à la fin de l'étude.

3.3. Conclusion

3.3.1 Efficacité

Une efficacité notable du pegvisomant a été montrée sur la réduction du taux d'IGF-1, dans des études versus placebo. En revanche, l'effet sur les données cliniques est plus limité. Par ailleurs, la population étudiée est de petite taille et ne correspond pas exactement à l'indication de l'AMM.

La Commission ne dispose pas d'étude comparative avec les analogues de la somatostatine.

3.3.2 Tolérance

Le taux global d'événements indésirables a été identique dans les groupes placebo et pegvisomant, chez les 160 patients acromégales étudiés. Le seul événement indésirable considéré comme sévère chez plus de 5% des patients a été une céphalée.

La durée moyenne d'exposition a été de 34,6 mois.

Deux cas d'élévation des transaminases ont été décrits, avec retour à la normale à l'arrêt du pegvisomant.

Bien que le pegvisomant soit susceptible, par son mécanisme d'action, d'entraîner une augmentation des concentrations en hormone de croissance et de la taille de la tumeur, on note que globalement, au cours des études cliniques, les sujets traités par pegvisomant n'ont pas eu d'augmentation de la taille de leur tumeur.

Les concentrations de GH ont augmenté de façon dose-dépendante sous pegvisomant, de façon inversement proportionnelle à la diminution des taux d'IGF-1. Après deux semaines de traitement, ces taux ont eu tendance à se stabiliser à 2 fois la valeur normale.

Environ 15 % des patients ont eu une augmentation du taux des Ac anti-GH.

Un traitement d'une durée plus longue, portant sur un plus grand nombre de patients est nécessaire pour évaluer la tolérance du pegvisomant, notamment en ce qui concerne l'évolution de la taille de la tumeur, les fonctions hépatiques et l'effet sur le myocarde.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'acromégalie est liée dans la majorité des cas à un adénome hypophysaire avec hypersecrétion de somatotropine. Cette pathologie engage le pronostic vital directement à moyen ou long terme, ou par suite de complications.

SOMAVERT entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est important malgré un doute sur :

- l'effet du pegvisomant sur l'évolution de la taille de la tumeur,
- l'effet des taux d'hormone de croissance sur le myocarde.

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.

4.2. 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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La chirurgie (adénomectomie par voie transsphénoïdale) est le traitement de choix de l'acromégalie dans la plupart des cas.

En cas de récurrence, ou de résection incomplète ou de patient non opérable (60 % des cas), on a recours à des thérapeutiques non chirurgicales :

- radiothérapie hypophysaire dont le délai d'action est très long, avec un risque d'insuffisance hypophysaire ou hypothalamique 5 à 15 ans plus tard.
- et/ou analogues de la somatostatine : ces spécialités permettent d'obtenir une normalisation des taux d'IGF-1 dans moins de 50% des cas. Les formes à libération prolongée permettent une injection toutes les 2 ou 4 semaines, selon les spécialités. Les agonistes dopaminergiques ne sont presque plus utilisés. Ils ne normalisent les taux de GH et d'IGF-1 que dans moins de 10% des cas.

SOMAVERT pourra être utilisé en 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.

4.4. Population cible

L'acromégalie est une maladie peu fréquente :

la prévalence varie entre 38 cas/million d'habitants et 68 cas/million d'habitants selon les études internationales disponibles soit 2 200 à 4 000 patients en France.

Selon les données de l'observatoire de l'acromégalie (2000 et 2002), environ 40 % des patients traités ne sont pas contrôlés malgré les traitements (chirurgie et/ou médicament et/ou radiothérapie), soit 900 à 1600 patients.

Cependant, selon les experts, la population cible de SOMAVERT serait, au maximum, de l'ordre de 1000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, dans toutes les indications de l'AMM.

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.

4.5.1 Conditionnement :

Les conditionnements sont adaptés à la posologie.

La boîte de 1 convient, sans être optimale à l'administration de la dose de charge.

4.5.2 Taux de remboursement : 100 %