

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis****15 avril 2015****SIGNIFOR 20 mg, poudre et solvant pour suspension injectable**

Boite de 1 flacon et 1 seringue préremplie (34009 300 014 1 7)

**SIGNIFOR 40 mg, poudre et solvant pour suspension injectable**

Boite de 1 flacon et 1 seringue préremplie (34009 300 014 2 4)

**SIGNIFOR 60 mg, poudre et solvant pour suspension injectable**

Boite de 1 flacon et 1 seringue préremplie (34009 300 014 3 1)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S

DCI	Pasiréotide
Code ATC (2014)	H01CB05 (Hormones hypothalamiques - Antihormone de croissance)
Motif de l'examen:	<b>Inscription</b>
Liste(s) concernée(s)	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication concernée	<b>« Traitement de l'acromégalie chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou n'a pas été curative et qui sont insuffisamment contrôlés par un autre analogue de la somatostatine »</b>

<b>SMR</b>	<b>Modéré</b>
<b>ASMR</b>	<b>SIGNIFOR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients acromégales adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou n'a pas été curative et qui sont insuffisamment contrôlés par un autre analogue de la somatostatine.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) : 19 novembre 2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Désignation médicament orphelin : 8 octobre 2009, maintenue par décision du 7 janvier 2015. Ces spécialités ont fait l'objet d'ATU nominatives.  Liste I Prescription réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète, et maladies métaboliques ou médecine interne. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Classification ATC	2014 H Hormones systémiques hormones sexuelles exclues H01 Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues H01C Hormones hypothalamiques H01CB Antihormone de croissance H01CB05 pasiréotide
--------------------	--

## 02 CONTEXTE

La pasiréotide (SIGNIFOR) est un analogue de la somatostatine injectable, de forme hexapeptidique cyclique. Il exerce son activité biologique en se liant aux récepteurs à la somatostatine (SSTR). Cinq sous-types de récepteurs à la somatostatine sont exprimés dans différents tissus (SSTR1, 2, 3, 4 et 5), auxquels se lient les analogues de la somatostatine avec différents niveaux d'affinité. Le pasiréotide se lie avec une haute affinité à quatre des cinq sous-types (1, 2, 3 et 5) exprimés sur les cellules somatotropes des adénomes sécrétant de la GH, ce qui entraîne l'inhibition de la sécrétion de GH.

Deux formes pharmaceutiques de SIGNIFOR ont été développées et ont obtenu une AMM dans deux indications distinctes, l'une dans le traitement de la maladie de Cushing, l'autre dans le traitement de l'acromégalie. SIGNIFOR a été désigné médicament orphelin par l'EMA dans ces deux indications. Ces formes se distinguent par leur dosage et leur voie d'administration, en raison de schémas posologiques différents dans chacune des pathologies considérées.

Les formes pharmaceutiques pour injection sous-cutanée SIGNIFOR 0,3 mg/ml, 0,6 mg/ml et 0,9 mg/ml, qui ont obtenu une AMM européenne dans le traitement de la maladie de Cushing en 2012, sont déjà inscrites sur les listes sécurité et collectivités suite à l'avis favorable de la Commission du 18 juillet 2012 (SMR important et ASMR IV).

Le présent avis concerne la demande d'inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités des nouveaux dosages SIGNIFOR 20 mg, 40 mg et 60 mg, qui ont obtenu une AMM européenne en novembre 2014 dans le « **traitement de l'acromégalie chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou en cas d'échec de la chirurgie et qui sont insuffisamment contrôlés par les autres analogues de la somatostatine** ». Il s'agit de formulations à libération prolongée, pour administration intramusculaire. Cette nouvelle indication ne concerne pas les formes pharmaceutiques déjà inscrites.

A noter que le laboratoire avait initialement sollicité l'EMA pour l'obtention d'une AMM à la fois :

- chez les patients acromégales en échec de la chirurgie ou inopérables et naïfs de traitement par analogues de la somatostatine,
- et chez les patients insuffisamment contrôlés par un analogue de la somatostatine.

Au vu des données cliniques ayant montré un risque plus important de développer une hyperglycémie ou un diabète avec SIGNIFOR qu'avec les autres analogues de la somatostatine, l'EMA a considéré que le rapport bénéfice/risque du pasiréotide était défavorable chez les patients naïfs de traitement par analogues de la somatostatine. L'AMM a ainsi été octroyée uniquement dans le traitement des patients en échec des autres analogues de la somatostatine.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« **SIGNIFOR est indiqué dans le traitement de l'acromégalie chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou n'a pas été curative et qui sont insuffisamment contrôlés par un autre analogue de la somatostatine.** »

## 04 POSOLOGIE (RCP)

---

« La dose initiale recommandée est de 40 mg de pasiréotide toutes les 4 semaines.

La dose peut être augmentée jusqu'à 60 mg au maximum chez les patients dont les taux d'hormone de croissance (GH) et/ou d'IGF-1 (insulin-like growth factor 1) ne sont pas totalement contrôlés après 3 mois de traitement par SIGNIFOR à la dose de 40 mg.

La prise en charge d'effets indésirables suspectés ou de réponse exagérée au traitement (IGF-1 < limite inférieure à la normale) peut nécessiter une réduction temporaire de la dose de Signifor. La dose peut être diminuée de façon temporaire ou définitive par paliers de 20 mg.

### Populations particulières

#### *Patients âgés (≥ 65 ans)*

Les données concernant l'utilisation de SIGNIFOR chez les patients âgés de plus de 65 ans sont limitées, mais aucune observation ne semble indiquer qu'une adaptation posologique soit nécessaire chez ces patients.

#### *Insuffisance rénale*

Selon les données limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A). La dose initiale recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) est de 20 mg toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.2). La dose maximale recommandée chez ces patients est de 40 mg toutes les 4 semaines. Signifor **ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère** (Child Pugh C).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de SIGNIFOR chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

## 05 MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI (RCP)

### **Métabolisme glucidique**

Des modifications de la glycémie ont été fréquemment rapportées chez des volontaires sains et des patients recevant le pasiréotide. Des cas d'hyperglycémie et, moins fréquemment, d'hypoglycémie, ont été rapportés chez les sujets participant aux études cliniques du pasiréotide.

Dans les deux études pivots menées chez des patients atteints d'acromégalie, l'importance et la fréquence des hyperglycémies observées ont été plus élevées avec SIGNIFOR par voie intramusculaire qu'avec le comparateur actif (octréotide par voie intramusculaire ou lanréotide par injection sous-cutanée profonde). Dans une analyse groupée des deux études pivots, les incidences globales des effets indésirables liés à l'hyperglycémie ont été, pour SIGNIFOR par voie intramusculaire, de 58,6 % (tous grades confondus) et 9,9 % (grades 3 et 4 selon les Critères communs de toxicité [CTC]) versus 18,0 % (tous grades confondus) et 1,1 % (grades 3 et 4 selon les CTC) pour le comparateur actif. Dans l'étude pivot ayant inclus des patients insuffisamment contrôlés par un autre analogue de la somatostatine, le pourcentage de patients non préalablement traités par des antidiabétiques qui ont dû commencer un traitement antidiabétique au cours de l'étude a été de 17,5 % et 16,1 % dans les bras SIGNIFOR 40 mg et 60 mg versus 1,5 % dans le bras comparateur actif ; dans l'étude pivot ayant inclus des patients n'ayant pas reçu de traitement médical antérieur, le pourcentage de patients qui ont dû commencer un traitement antidiabétique au cours de l'étude a été de 36 % dans le bras SIGNIFOR versus 4,4 % dans le bras comparateur actif.

Les patients acromégales ayant développé une hyperglycémie répondaient en général au traitement antidiabétique. Lors des études cliniques évaluant pasiréotide, l'hyperglycémie a été peu fréquemment la cause d'une réduction de dose ou d'un arrêt du traitement par pasiréotide.

Le développement d'une hyperglycémie semble être lié à la diminution de la sécrétion d'insuline et d'hormones incrélines (GLP-1 [glucagon-like peptide-1] et GIP [glucose-dependent insulinotropic polypeptide]).

Le statut glycémique (glycémie à jeun/hémoglobine A1C [GAJ/HbA1C]) doit être évalué avant l'instauration du traitement par pasiréotide. La surveillance de la glycémie à jeun et de l'HbA1C pendant le traitement doit suivre les recommandations établies. L'auto-surveillance de la glycémie et/ou les dosages de la glycémie à jeun doivent être effectués toutes les semaines pendant les trois premiers mois et régulièrement ensuite, si cela est cliniquement justifié, ainsi que pendant les quatre à six semaines qui suivent une augmentation de dose. De plus, une surveillance de la glycémie à jeun à 4 semaines et de l'HbA1C 3 mois après la fin du traitement doit être réalisée.

En cas de développement d'une hyperglycémie chez un patient traité par Signifor, il est recommandé d'instaurer ou d'adapter le traitement antidiabétique, en suivant les recommandations thérapeutiques établies pour la prise en charge de l'hyperglycémie. Si l'hyperglycémie non contrôlée persiste malgré un traitement médical approprié, la dose de Signifor doit être diminuée ou le traitement arrêté.

Les patients ayant un mauvais contrôle glycémique (défini comme un taux d'HbA1c > 8 % sous traitement antidiabétique) peuvent être plus à risque de développer une hyperglycémie sévère et des complications associées (par exemple une acidocétose). Chez les patients ayant un mauvais contrôle glycémique, la prise en charge et la surveillance du diabète doivent être intensifiées avant l'instauration du traitement par pasiréotide et pendant le traitement.

### **Paramètres hépatiques**

Des élévations transitoires légères des transaminases sont généralement observées chez les patients traités par le pasiréotide. De rares cas d'élévation concomitante de l'ALAT (alanine aminotransférase) à > 3 x LSN et de la bilirubine à > 2 x LSN ont également été observés (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de contrôler la fonction hépatique avant l'instauration du traitement par pasiréotide par voie intramusculaire, dans les deux à trois semaines qui suivent le début du traitement, puis tous les mois pendant trois mois. Par la suite, la fonction hépatique doit être surveillée quand cela est cliniquement indiqué.

Les patients qui présentent une augmentation des taux de transaminases doivent être suivis à intervalles fréquents jusqu'au retour des valeurs aux niveaux pré-thérapeutiques. Le traitement par pasiréotide doit être arrêté si le patient développe un ictère ou d'autres signes évocateurs d'une dysfonction hépatique cliniquement significative, en cas d'augmentation prolongée de l'ASAT (aspartate aminotransférase) ou de l'ALAT à  $\geq 5$  x LSN ou en cas d'élévations simultanées de l'ALAT ou de l'ASAT à  $> 3$  x LSN et de la bilirubine à  $> 2$  x LSN. Après l'arrêt du traitement par pasiréotide, les patients doivent être surveillés jusqu'à la résolution des problèmes. Le traitement ne doit pas être repris si les anomalies de la fonction hépatique sont suspectées d'être liées à pasiréotide.

### **Evénements cardiovasculaires**

Des cas de bradycardie ont été rapportés avec pasiréotide. Une surveillance étroite est recommandée chez les patients présentant une cardiopathie et/ou des facteurs de risque de bradycardie, par exemple antécédents de bradycardie cliniquement significative ou d'infarctus du myocarde aigu, bloc cardiaque de haut degré, insuffisance cardiaque congestive (classe NYHA III ou IV), angor instable, tachycardie ventriculaire soutenue, fibrillation ventriculaire. Une adaptation de la dose des médicaments tels que bêta-bloquants, inhibiteurs calciques ou médicaments destinés à contrôler l'équilibre électrolytique peut s'avérer nécessaire.

Dans deux études spécifiques menées chez des volontaires sains avec la formulation sous-cutanée, le pasiréotide a entraîné un allongement de l'intervalle QT sur l'ECG. La pertinence clinique de cet allongement n'est pas connue. Les études cliniques de phase III réalisées chez des patients acromégales n'ont identifié aucune différence cliniquement significative en termes d'allongement de l'intervalle QT entre pasiréotide administré par voie intramusculaire et les analogues de la somatostatine utilisés comme comparateurs actifs. Tous les événements liés à l'allongement de l'intervalle QT ont été transitoires et se sont résolus sans intervention thérapeutique.

Aucun épisode de torsades de pointes n'a été observé dans les études cliniques réalisées avec pasiréotide.

Le pasiréotide doit être utilisé avec prudence et le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement évalué chez les patients présentant un risque significatif d'allongement de l'intervalle QTc, par exemple en cas de :

- syndrome du QT long congénital.
- cardiopathie non contrôlée ou sévère incluant infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive, angor instable ou bradycardie cliniquement significative.
- traitement par des antiarythmiques ou par d'autres substances connues pour entraîner un allongement de l'intervalle QT.
- hypokaliémie et/ou hypomagnésémie.

Il est recommandé de réaliser un ECG de référence avant l'instauration du traitement par SIGNIFOR. Il est conseillé de contrôler si l'intervalle QTc est modifié 21 jours après le début du traitement et lorsque cela est cliniquement indiqué par la suite. L'hypokaliémie et/ou l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant le début du traitement par SIGNIFOR et surveillées régulièrement pendant le traitement.

### **Hypocortisolisme**

Le traitement par SIGNIFOR peut entraîner une suppression rapide de la sécrétion d'ACTH (hormone corticotrope). Des cas peu fréquents d'hypocortisolisme ont été rapportés lors des études cliniques qui ont évalué le pasiréotide chez des patients atteints d'acromégalie.

Il est donc nécessaire de surveiller et d'informer les patients des signes et symptômes associés à l'hypocortisolisme (par exemple faiblesse, fatigue, anorexie, nausées, vomissements, hypotension, hyperkaliémie, hyponatrémie, hypoglycémie). En cas d'hypocortisolisme documenté, un traitement de substitution temporaire par stéroïde exogène (hydrocortisone, glucocorticoïde) et/ou une réduction de la dose ou l'interruption du traitement par SIGNIFOR peuvent s'avérer nécessaires.

## Anomalies de la coagulation

Les patients présentant un allongement significatif du taux de prothrombine (TP) et du temps de céphaline activé (TCA) ou les patients recevant des anticoagulants dérivés de la coumarine ou dérivés de l'héparine ont été exclus des études cliniques réalisées avec pasiréotide, car le profil de tolérance de l'association avec ces anticoagulants n'a pas été établi. Si l'utilisation concomitante d'anticoagulants dérivés de la coumarine ou dérivés de l'héparine et de SIGNIFOR par voie intramusculaire ne peut être évitée, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière afin de déceler toute modification des paramètres de la coagulation (TP et TCA) et la dose d'anticoagulants doit être adaptée en conséquence.

## 06 BESOIN THERAPEUTIQUE<sup>1,2</sup>

---

L'acromégalie est une endocrinopathie chronique rare, acquise, liée à une sécrétion excessive de l'hormone de croissance (aussi appelée GH pour *growth hormone* ou hormone somatotrope) induisant une élévation du taux sanguin d'IGF-1 (pour *insulin-like growth factor-1*). Dans plus de 95 % des cas cette hypersécrétion de GH est liée au développement d'un adénome hypophysaire somatotrope. Très rarement, il s'agit d'une sécrétion ectopique de somatolibérine (GHRH) induisant une hyperplasie hypophysaire.

Les manifestations cliniques de l'acromégalie sont dues à l'action des hormones GH et IGF-1 ainsi qu'à l'effet compressif de la tumeur au niveau hypophysaire (syndrome tumoral). L'hypersécrétion hormonale chronique conduit à des modifications progressives de l'aspect physique du fait d'une croissance excessive du squelette et d'un épaissement des tissus mous. Chez l'adulte, elle se caractérise plus particulièrement par un visage et des extrémités (mains et pieds) élargis, chez l'enfant par une croissance excessive et rapide du corps entier (gigantisme). L'acromégalie s'accompagne de comorbidités qui peuvent être d'ordre cardiovasculaire (hypertension, cardiomyopathie), métabolique (hyperglycémie, diabète, dyslipidémie) ou encore respiratoire (apnées du sommeil). Cette maladie entraîne également d'autres symptômes divers tels qu'arthropathies, maux de tête et hypersudation.

Non traitée l'acromégalie s'aggrave, sans guérison spontanée, entraînant une diminution de l'espérance de vie de 10 ans en moyenne. L'acromégalie est associée à une surmortalité, approximativement deux fois plus élevée que dans la population générale, essentiellement attribuable aux complications cardiovasculaires et respiratoires.

On estime la prévalence de cette maladie en Europe entre 40 et 70 cas par million, et l'incidence annuelle entre 3 à 4 nouveaux cas par million. En raison de l'apparition progressive et insidieuse des symptômes, le délai entre le début de la maladie et le diagnostic est souvent de quatre à plus de 10 ans. Le plus souvent, l'acromégalie est diagnostiquée chez l'adulte, en moyenne à 40 ans, et touche autant les hommes que les femmes.

Le diagnostic clinique de l'acromégalie est confirmé par des dosages biologiques mettant en évidence une concentration en GH qui reste élevée lors d'un test de freinage par le glucose (test d'hyperglycémie provoquée orale, HGPO), associée à une élévation du taux plasmatique d'IGF-1. Une exploration hypophysaire par imagerie devra être réalisée, ainsi qu'une évaluation de l'éventuel retentissement de l'adénome sur les autres fonctions endocrines hypophysaires et sur les fonctions visuelles.

D'après le consensus français sur la prise en charge de l'acromégalie de 2009, l'objectif idéal du traitement est de restaurer un fonctionnement normal de l'axe somatotrope, défini par une

---

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

<sup>2</sup> Chanson P., Salenave S. Acromegaly. Orphanet Journal of Rare Disease 2008;3:17. Disponible sur <http://www.ajrd.com/content/3/1/170>.

normalisation de la réponse de la concentration sérique de GH au cours d'une HGPO et une normalisation de l'IGF-1. Le traitement a également pour buts de réduire la taille de la tumeur, soulager les symptômes et contrôler les comorbidités. Pour y parvenir, trois types de traitement sont actuellement disponibles : chirurgie, traitement médicamenteux et radiothérapie.

L'exérèse chirurgicale est le traitement de première intention. Néanmoins, une normalisation des concentrations de GH et IGF-1 n'est obtenue que dans 40 à 70 % des cas, le résultat dépendant de la taille de la tumeur, des concentrations en GH pré-opératoires et de l'expérience du chirurgien. 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, ou si la chirurgie est impossible ou contre-indiquée (refus du patient, tumeur invasive), un traitement par analogues de la somatostatine est indiqué.

En cas d'échec ou d'intolérance aux analogues de la somatostatine, avant d'envisager une radiothérapie, un traitement par antagoniste de l'hormone de croissance peut être proposé. Dans cette situation, le choix entre radiothérapie et pegvisomant est controversé, mais pour beaucoup, la radiothérapie n'est plus recommandée qu'en dernier recours. En revanche, en cas d'adénome continuant à évoluer malgré la chirurgie et/ou le traitement par les analogues de la somatostatine, la radiothérapie est indiquée.

Les principaux inconvénients de la radiothérapie sont le délai pour atteindre une normalisation de la GH (environ 10 ans) et le développement d'une insuffisance hypophysaire. Le traitement médicamenteux est poursuivi dans un premier temps.

Trois spécialités indiquées dans le traitement de l'acromégalie sont actuellement disponibles et remboursées en France :

- deux analogues de la somatostatine : l'octréotide (SANDOSTATINE) et le lanréotide (SOMATULINE) ;
- un antagoniste de la GH : le pegvisomant (SOMAVERT).

Ces deux classes de médicaments se distinguent notamment par leur mécanisme d'action. Les analogues de la somatostatine agissent en inhibant la sécrétion de GH par fixation aux récepteurs somatotropes au niveau tumoral. Le pegvisomant quant à lui antagonise l'action périphérique de la GH et bloque la sécrétion de IGF-1, mais ne réduit pas la concentration de GH circulante.

Les deux analogues de la somatostatine ont une AMM chez les patients acromégales mal contrôlés biologiquement après chirurgie et/ou radiothérapie, ou chez les patients non éligibles ou qui refusent la chirurgie.

Le pegvisomant est lui indiqué chez les patients ayant une réponse insuffisante à la chirurgie et/ou la radiothérapie et chez lesquels un traitement par les analogues de la somatostatine n'a pas normalisé les concentrations en IGF-1 ou n'a pas été toléré. Le traitement par SOMAVERT nécessite une injection sous-cutanée quotidienne.

Les spécialités SIGNIFOR 20 mg, 40 mg et 60 mg sont indiquées dans le « Traitement de l'acromégalie chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou n'a pas été curative et qui sont insuffisamment contrôlés par un autre analogue de la somatostatine ». Il s'agit de spécialités à base de pasiréotide, un analogue de la somatostatine, à libération prolongée, qui nécessite une injection par voie intra-musculaire toutes les 4 semaines.

## 07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de SIGNIFOR 20 mg, 40 mg et 60 mg sont les médicaments indiqués dans le traitement de l'acromégalie en cas d'échec des autres analogues de la somatostatine, après échec de la chirurgie ou quand celle-ci n'est pas envisageable.

Actuellement, seule la spécialité SOMAVERT (pegvisomant) est indiquée chez les patients insuffisamment contrôlés par les analogues de la somatostatine.

NOM (DCI) Laboratoire	Schéma d'administration	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
SOMAVERT 10 mg, 15 mg, 20 mg (pegvisomant) Pfizer	SC 1 injection par jour	Traitement de l'acromégalie chez des patients qui <b>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</b> les concentrations en IGF-I ou n'a pas été toléré.	14/01/2004 (inscription)	important	ASMR III dans la prise en charge	Oui
			19/05/2010 (RI et réévaluation de l'ASMR)	modéré	ASMR IV dans la prise en charge	
			15/05/2013 (nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données)	faible	<b>ASMR IV dans la prise en charge</b>	
			05/03/2014 (RI)	<b>modéré</b>	-	

A titre indicatif, les autres analogues de la somatostatine sont quant à eux indiqués en 2<sup>ème</sup> intention chez les patients non guéris par la chirurgie ou en 1<sup>ère</sup> intention chez les patients non opérables ou refusant la chirurgie :

- les spécialités à base d'octréotide :
  - SANDOSTATINE 50 µg/ 1 ml, 100 µg/ 1 ml, 500 µg/ 1 ml : SMR important (1 injection sous-cutanée 3 fois/ jour);
  - SANDOSTATINE LP 10 mg, 20 mg, 30 mg : SMR important et ASMR de niveau II en termes de commodité d'emploi et d'amélioration de l'observance par rapport aux formes sous-cutanées de SANDOSTATINE (1 injection IM toutes les 4 semaines).
- les spécialités à base de lanréotide :
  - SOMATULINE LP 30 mg : SMR important et ASMR de niveau II en termes de commodité d'emploi et d'amélioration de l'observance par rapport aux formes sous-cutanées de SANDOSTATINE (1 injection IM tous les 10 à 14 jours) ;
  - SOMATULINE LP 60 mg, 90 mg, 120 mg : SMR important et ASMR de niveau IV en termes de commodité d'emploi (faible volume injecté par voie sous-cutanée, possibilité d'injection à des patients sous anticoagulants) par rapport aux comparateurs administrés par voie intramusculaire (1 injection sous-cutanée toute les 4 semaines).

### Conclusion

**Seul SOMAVERT est un comparateur cliniquement pertinent de SIGNIFOR.**

## 08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

A la date de dépôt du présent dossier, les spécialités SIGNIFOR 20 mg, 40 mg et 60 mg, indiquées dans l'acromégalie, ne sont pas encore prises en charge par les systèmes nationaux d'assurance maladie des autres pays de l'Union Européenne.

### ► AMM à l'étranger

Pays	AMM	
	OUI/NON Si non pourquoi	Indication
US	Oui 15/12/2014	Traitement de l'acromégalie chez des patients qui ont eu une réponse insuffisante à la chirurgie et/ou pour qui la chirurgie n'est pas une option thérapeutique.
Canada	Oui 10/02/2015	Traitement de l'acromégalie chez des patients adultes pour qui la chirurgie n'est pas une option thérapeutique ou n'a pas été curative.
Australie	En cours d'évaluation	-

### ► Prise en charge à l'étranger

Pays	Prise en charge	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Italie	En cours	-
Allemagne	En cours	-
UK	En cours	-

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et la tolérance de SIGNIFOR chez les patients acromégales insuffisamment contrôlés par les autres analogues de la somatostatine ont été évaluées dans deux études cliniques de phase III :

- l'étude C2402, randomisée, multicentrique, ouverte, comparative, ayant évalué SIGNIFOR 40 mg et 60 mg chez 198 patients acromégales insuffisamment contrôlés par les autres analogues de la somatostatine (octréotide LP et lanréotide LP) versus la poursuite de ces traitements ;
- la phase d'extension de l'étude C2305 ayant comparé l'efficacité de SIGNIFOR 40 mg chez des patients insuffisamment contrôlés par l'octréotide LP 20 mg au cours de sa phase initiale.

La phase initiale de l'étude C2305 a évalué SIGNIFOR chez des patients naïfs de traitement médicamenteux. Cette indication n'ayant pas été retenue par l'EMA dans l'AMM de SIGNIFOR, cette phase ne sera pas détaillée dans cet avis.

A noter que dans ces études, la posologie maximale autorisée d'octréotide LP (SANDOSTATINE) était de 30 mg toutes les 4 semaines, conformément au RCP valide au moment de l'élaboration des protocoles (2007-2008 pour l'étude C2305 et 2009-2010 pour l'étude C2402) et du déroulement de ces études. En mai 2013, date à laquelle l'AMM de SANDOSTATINE LP a été modifiée pour permettre une augmentation de la dose jusqu'à 40 mg, les phases principales des études de phase III étaient terminées.

Aucune étude versus SOMAVERT (pegvisomant), comparateur cliniquement pertinent, n'a été réalisée.

## 09.1 Efficacité

### 9.1.1 Etude C2402 : patients en échec d'un traitement par ocréotide ou lanréotide

#### 9.1.1.1 Méthodologie

Il s'agit d'une étude de phase III ayant visé à démontrer la supériorité du pasiréotide LP 40 mg et 60 mg par rapport à la poursuite de l'ocréotide LP 30 mg ou du lanréotide LP 120 mg en termes de contrôle biologique, chez des patients non contrôlés par l'un de ces deux analogues de la somatostatine.

A l'issue de la phase principale de l'étude d'une durée de 6 mois, les patients avaient la possibilité de participer à une phase d'extension à 6 mois.

La méthodologie de cette étude est décrite dans le tableau ci-dessous.

Description de l'étude C2402 (phase principale)	
Méthode	Etude de supériorité de phase III, multicentrique, randomisée à 3 bras, comparative SIGNIFOR 40 mg et 60 mg (administré en double aveugle) versus poursuite de lanréotide LP 120 mg ou ocréotide LP 30 mg (en ouvert). Cette étude a été menée dans 80 centres (dont 7 en France) et 18 pays.
Population étudiée	Patients ayant une acromégalie insuffisamment contrôlée par ocréotide LP 30 mg ou lanréotide LP 120 mg depuis au moins 6 mois.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patients des deux sexes âgés d'au moins 18 ans ayant une acromégalie insuffisamment contrôlée, définie par : <ul style="list-style-type: none"> <li>un taux moyen de GH &gt; 2,5 µg/l,</li> <li><u>et</u> un taux d'IGF-1 &gt; 1,3 x LSN (limite supérieure de la normale ajustée à l'âge et au sexe).</li> </ul> </li> <li>Patients traités en monothérapie par ocréotide LP ou lanréotide LP aux doses maximales autorisées depuis au moins 6 mois (30 mg pour l'ocréotide et 120 mg pour le lanréotide). A noter que depuis 2013 la posologie maximale autorisée d'ocréotide est de 40 mg.</li> <li>Patients avec un micro- ou macro- adénome hypophysaire (les patients pouvaient avoir eu une prise en charge chirurgicale antérieure).</li> </ul>
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement antérieur par pasiréotide ;</li> <li>Traitement concomitant par agonistes dopaminergiques ou par antagoniste des récepteurs de la GH, à moins d'une interruption de ces traitements depuis plus de 8 semaines ;</li> <li>Patients ayant reçu une radiothérapie hypophysaire au cours des 10 années précédentes ;</li> <li>Diabète non contrôlé (HbA1c &gt; 8%). Les patients contrôlés par leur traitement antidiabétique (HbA1c &lt; 8%) pouvaient être inclus dans l'étude ;</li> <li>Troubles de la coagulation (TP ou TCA supérieur d'au moins 30 % à la normale) ou traitement anticoagulant modifiant le TP ou le TCA ;</li> <li>Facteurs de risque de torsades de pointe (QTc &gt; 450 ms, hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie, histoire familiale de syndrome de QT long, médicament pouvant allonger le QT, hypothyroïdie non contrôlée) ;</li> <li>Maladie hépatique (cirrhose, hépatite, enzymes hépatiques &gt; 2 fois la normale,...) ;</li> <li>Antécédents d'insuffisance cardiaque (classe III ou IV), d'infarctus du myocarde, d'angor instable, de tachycardie ventriculaire, de fibrillation auriculaire, de bradycardie cliniquement significative, dans les 6 mois précédent l'inclusion.</li> </ul>

Traitements	<p>Les patients ont été randomisés dans l'un des 3 groupes (1:1:1) de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pasiréotide 40 mg, par voie IM, une injection tous les 28 jours ;</li> <li>• pasiréotide 60 mg, par voie IM, une injection tous les 28 jours ;</li> <li>• poursuite du traitement par l'analogue de la somatostatine reçu avant l'inclusion, en ouvert : octréotide LP 30 mg en IM ou lanréotide LP 120 mg en SC, une injection tous les 28 jours.</li> </ul> <p>La dose pouvait être diminuée en cours d'étude pour des raisons de tolérance.</p> <p>La randomisation a été stratifiée selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• le traitement précédent (octréotide LP 30 mg ou lanréotide LP 120 mg)</li> <li>• le taux moyen de GH à 1<sup>ère</sup> visite (<math>&gt; 2,5 \mu\text{g/l}</math> et <math>\leq 10 \mu\text{g/l}</math> ; <math>&gt; 10 \mu\text{g/l}</math>).</li> </ul> <p>La durée totale du traitement a été de 24 semaines soit 6 injections espacées de 28 jours.</p>
Critère de jugement principal	<p>Pourcentage de patients obtenant un contrôle biologique à 24 semaines défini par un taux moyen de GH <math>&lt; 2.5 \mu\text{g/L}</math> et la normalisation du taux d'IGF-1 (critère composite). Le taux d'IGF-1 était ajusté sur l'âge et le sexe du patient.</p>
Parmi les critères de jugement 2 <sup>nd</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pourcentage de patients avec un taux d'IGF-1 normalisé à 24 semaines ;</li> <li>• Pourcentage de patients avec un taux GH <math>&lt; 2.5 \mu\text{g/L}</math> à 24 semaines ;</li> <li>• Evolution du volume tumoral évalué par IRM hypophysaire à 24 semaines ;</li> <li>• Qualité de vie (échelle AcroQol).</li> </ul>
Analyse statistique	<p>L'analyse principale de supériorité a été conduite sur la population FAS (Full Analysis Set) incluant tous les patients randomisés. L'Odds Ratio (OR) a été estimé à partir d'un modèle de régression logistique ajusté sur les facteurs de stratification.</p> <p>Des analyses complémentaires étaient prévues au protocole :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- analyse sur la population Per-Protocol (PP) ;</li> <li>- analyses de sensibilité LOCF (<i>Lost Observation Carried Forward</i>). Les patients pour lesquels les valeurs à l'inclusion étaient seules disponibles étaient considérés comme non contrôlés.</li> </ul>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Pour l'analyse du critère principal, un nombre de 62 patients par groupe de traitement (soit 186 patients au total) était nécessaire pour atteindre une puissance de 90 % et détecter une différence de 20 % sur le taux de contrôle biologique entre le groupe contrôle actif et chacun des groupes de pasiréotide, avec un risque <math>\alpha</math> unilatéral de 2,5 % (équivalent à un risque bilatéral à 5 %).</p> <p>Les hypothèses pour ce calcul du nombre de sujets nécessaires, sur avis d'expert, ont été un taux de contrôle dans les groupes pasiréotide de 25 % versus 5 % dans le groupe contrôle actif.</p>

### 9.1.1.2 Résultats

Au total 198 patients ont été randomisés et inclus dans l'analyse FAS :

- 65 patients dans chacun des groupes pasiréotide ;
- 68 patients dans le groupe contrôle actif, majoritairement sous octréotide (75 % ; 51/68), les autres sous lanréotide.

Les arrêts prématurés de l'étude ont été de 9,2 % (6/65) sous pasiréotide 40 mg, de 10,3 % (8/65) sous pasiréotide 60 mg et de 4,4 % (3/68) sous contrôle actif (lanréotide ou octréotide LP).

#### Caractéristiques des patients

Les principales caractéristiques des patients inclus étaient comparables à l'inclusion, avec un âge médian d'environ 45 ans et une proportion comparable d'hommes et de femmes. Le délai médian depuis le diagnostic d'acromégalie était compris entre 50 et 54 mois selon les groupes de traitement.

Deux-tiers des patients avaient subi une intervention chirurgicale antérieurement, 75 % avaient été traités par octréotide LP et 25 % par lanréotide LP.

Le taux médian de GH à l'inclusion était de 7,1  $\mu\text{g/L}$  dans le groupe pasiréotide 40 mg, de 5,3  $\mu\text{g/L}$  dans le groupe pasiréotide 60 mg et 6,1  $\mu\text{g/L}$  dans le groupe contrôle actif. Le taux moyen

standardisé d'IGF-1 était de 2,6 et 2,8 dans les groupes pasiréotide et de 2,9 dans le groupe contrôle actif.

### Critère de jugement principal

Au terme des 6 mois de traitement, le pourcentage de patients contrôlés biologiquement (GH < 2,5 µg/L et normalisation du taux d'IGF-1) a été significativement supérieur dans les groupes pasiréotide par rapport au groupe contrôle actif : 15,4 % des patients traités par pasiréotide 40 mg, 20,0 % des patients traités par le dosage à 60 mg et aucun patient dans le groupe contrôle actif (cf. tableau 1).

**Tableau 1. Pourcentage de patients obtenant un contrôle biologique à 6 mois dans l'étude (population FAS).**

	<b>Pasiréotide 40 mg N = 65</b>	<b>Pasiréotide 60 mg N = 65</b>	<b>Contrôle actif (lanréotide LP ou octréotide LP) N = 68</b>
n/N (%) IC 95 %	10/65 ( <b>15,4</b> ) [7,63-26,48]	13/65 ( <b>20,0</b> ) [11,10-31,77]	0/68 [0,00-5,28]
OR versus contrôle IC 95 %	16,63 [3,32 ; ∞]	23,03 [3,32 ; ∞]	
<b>Valeur de p (vs contrôle actif)</b>	<b>0,0006</b>	<b>&lt;0,0001</b>	

L'analyse sur la population PP a conforté ces résultats, avec un contrôle biologique obtenu chez 13,0 % des patients du groupe pasiréotide 40 mg (p = 0,0051 versus contrôle), 18,0 % dans le groupe 60 mg (p = 0,0007) et aucun des patients poursuivant son traitement par un autre analogue de la somatostatine.

Les résultats de l'analyse de sensibilité réalisée selon la méthode LOCF pour l'imputation des données manquantes ont été similaires.

Une analyse en sous-groupes selon les taux de GH à l'inclusion a été réalisée à titre exploratoire. Dans le sous-groupe avec un taux initial compris entre 2,5 et 10 µg/L, le contrôle biologique à 6 mois a été obtenu chez 17,0 % des patients traités par pasiréotide 40 mg et 25,5 % de ceux traités par pasiréotide 60 mg. Dans le sous-groupe avec un taux initial de GH > 10 µg/L, seuls 11 % des patients sous pasiréotide 40 mg et 5,6 % sous pasiréotide 60 mg ont été contrôlés à 6 mois.

### Critères secondaires

#### - Normalisation du taux d'IGF-1

Au terme du 6<sup>ème</sup> mois de traitement, aucun patient du groupe actif n'a obtenu une normalisation de son taux d'IGF-1. Dans les groupes pasiréotide 40 mg et 60 mg, ces pourcentages ont été respectivement de 24,6 % (OR=30,12 versus contrôle, IC95% [6,28 ; ∞], p<0,0001) et 26,2 % (OR=32,66 versus contrôle, IC95% [6,84 ; ∞], p<0,0001).

#### - Evolution du volume tumoral

A 6 mois, une réduction de plus de 25 % du volume tumoral a été observée chez 18,5 % (12/65) et 10,8 % (7/65) des patients traités par pasiréotide respectivement à la dose de 40 mg et 60 mg, et chez un seul patient (1,5 %) traité par contrôle actif (population FAS).

Parmi les patients pour lesquels le volume tumoral a pu être évalué conformément au protocole (115/198), il a été observé une diminution ou une stabilisation du volume tumoral par rapport à l'inclusion chez plus de 70 % des patients traités par pasiréotide (26/37 du groupe 60 mg et 34/42 du groupe 40 mg), et chez la moitié (18/36) de ceux du groupe contrôle actif. La diminution moyenne du volume tumoral par rapport à l'inclusion a été de 14,38 % dans le groupe pasiréotide 40 mg, de 9,45 % dans le groupe pasiréotide 60 mg et de 2 % dans le groupe contrôle actif.

#### - Normalisation du taux de GH

Le pourcentage de patients avec un taux moyen de GH < 2,5 µg/L à 6 mois a été plus élevé dans les groupes traités par pasiréotide (35,4 % pour le dosage à 40 mg et 43,1 % pour le dosage à 60 mg) que dans le groupe contrôle (13,2%).

Il en a été de même pour l'atteinte d'un taux de GH < 1 µg/L : respectivement 12,3 et 18,5 % dans les groupes pasiréotide versus 2,9 % dans le groupe contrôle.

- Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée par le questionnaire AcroQol (*Acromegaly Quality of Life*), sur une échelle de 22 (qualité de vie altérée) à 110 (qualité de vie correcte).

Après 6 mois de traitement, une faible variation du score AcroQol a été observée dans les différents groupes : +1,1 dans le groupe pasiréotide 40 mg (score = 61,0), +4,7 dans le groupe pasiréotide 60 mg (score = 61,9) et +0,7 dans le groupe contrôle actif (score = 56,2).

### **Phase d'extension**

Les patients ayant terminé la phase initiale avaient la possibilité de participer à la phase d'extension à 6 mois en ouvert selon les modalités suivantes :

- Le traitement par pasiréotide était maintenu pour les patients contrôlés par ce traitement au terme de la phase initiale ;
- Les patients non contrôlés par le pasiréotide, 40 ou 60 mg, recevaient du pasiréotide 60 mg ;
- Les patients non contrôlés par l'octréotide ou le lanréotide au terme de la phase initiale recevaient du pasiréotide 40 mg (« cross-over »), dose pouvant être augmentée à 60 mg si le contrôle biologique n'était pas obtenu après 3 mois.

Les patients contrôlés biologiquement par l'octréotide ou le lanréotide ne pouvaient pas participer à l'extension.

Au total, environ 90 % des patients inclus dans la phase initiale de l'étude C2402 ont participé à la phase d'extension :

- 57 patients ont continué leur traitement par pasiréotide 40 mg ;
- 54 patients ont reçu du pasiréotide 60 mg ;
- 63 ont débuté un traitement par pasiréotide, car non contrôlés par l'octréotide ou le lanréotide à l'issue de la première phase.

Parmi les patients nouvellement traités par pasiréotide après échec du traitement par un autre analogue de la somatostatine, 16 % (10/63) ont obtenu une normalisation de leur taux d'IGF-1 et un taux de GH < 2,5 µg/L au terme des 6 mois de l'extension. Ce résultat est similaire à celui observé au cours de la phase initiale.

Chez les patients ayant continué un traitement par pasiréotide, un contrôle biologique a été obtenu respectivement chez 15,7 % (9/57) des patients du groupe pasiréotide 40 mg et 27,8 % (15/54) des patients du groupe pasiréotide 60 mg.

### **9.1.2 Etude C2305<sup>3</sup> : patients naïfs de traitement médicamenteux**

Cette étude de phase III avait pour objectif de démontrer la supériorité du pasiréotide par rapport à l'octréotide en termes de contrôle biologique (GH < 2,5 µg/L et normalisation de l'IGF-1), chez des patients acromégaux naïfs de traitement médicamenteux, non éligibles à la chirurgie ou non contrôlés après chirurgie.

Cette étude a comporté deux phases :

- La phase principale pendant laquelle les patients ont reçu du pasiréotide ou de l'octréotide LP pendant 12 mois ;
- La phase d'extension, d'une durée de 12 mois, au cours de laquelle les patients qui étaient contrôlés biologiquement à l'issue de la phase principale pouvaient continuer à recevoir le même traitement et les patients non contrôlés avaient la possibilité de recevoir le traitement comparateur.

Ainsi, seule la phase d'extension ayant évalué l'efficacité du pasiréotide chez des patients insuffisamment contrôlés par un autre analogue de la somatostatine, en l'occurrence l'octréotide LP, conformément à l'indication de SIGNIFOR validée par l'AMM est décrite.

---

<sup>3</sup> Colao A, Bronstein MD et al. Pasireotide Versus Octreotide in Acromegaly: A Head-to-Head Superiority Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:791-9.

## Résultats

Parmi les 182 patients traités par octréotide LP pendant les 12 mois de la phase initiale, 81 ont changé pour le pasiréotide dans la phase d'extension en raison d'une réponse insuffisante à leur traitement. Environ 40 % d'entre eux ont arrêté prématurément leur traitement, la raison la plus fréquente étant la survenue d'un événement indésirable (12/81).

Douze mois après le changement de traitement, 17 % (14/81) des patients traités par pasiréotide après échec sous octréotide ont obtenu un contrôle biologique. Une normalisation du taux d'IGF-1 a été observée chez 27,2 % (22/81) des patients.

## 09.2 Tolérance

### 9.2.1 Données issues des études cliniques

La tolérance du pasiréotide chez les patients insuffisamment contrôlés par le lanréotide ou l'octréotide a été évaluée au cours de l'étude C2402 (125 patients) et de la phase d'extension de l'étude C2305 (81 patients).

La durée médiane d'exposition au pasiréotide a été de 24 semaines dans l'étude C2402 et de 64 semaines dans l'extension de l'étude C2305.

#### Etude C2402

Au moins un événement indésirable (EI) a été rapporté par 92,1% (58/63) des patients traités par pasiréotide 40 mg, 85,5% (53/62) des patients traités à la dose de 60 mg et 74,2 % (49/66) des patients traités par un comparateur actif (lanréotide ou octréotide).

Les EI les plus fréquemment rapportés dans les groupes pasiréotide ont été d'ordre métabolique ou gastro-intestinal, avec hyperglycémie (33,3 % et 30,6 % versus 13,6 % dans le groupe contrôle), diabète (20,6 % et 25,8 % versus 7,6 %), diarrhées (15,9 % et 19,4 % versus 4,5 %) et lithiase biliaire (9,5 % et 12,9 % versus 13,6 %).

Dans le groupe contrôle actif, les EI hyperglycémie (13,6 %), lithiase biliaire (13,6 %) et diabète (7,6 %) ont été les plus fréquents.

Les EI de grade 3 ou 4 ont été plus fréquents avec le pasiréotide qu'avec les autres analogues de la somatostatine (17,5 % dans le groupe 40 mg et 19,4 % dans le groupe 60 mg versus 7,6 %).

Les arrêts prématurés de traitement liés à la survenue d'un EI ne sont survenus que chez des patients sous pasiréotide : trois (4,8 %) dans le groupe 40 mg et quatre (6,5 %) du groupe 60 mg. Pour 6 de ces 7 patients, le traitement a été arrêté en raison d'une hyperglycémie.

Les EI imputés au traitement par l'investigateur ont été plus fréquents dans les groupes pasiréotide (71,4 % et 74,2 %) que dans le groupe contrôle actif (43,9 %). Cette différence est principalement attribuable aux événements en lien avec le métabolisme du glucose qui ont été plus fréquents sous pasiréotide que sous contrôle actif. Globalement, hyperglycémie et diabète ont été les plus fréquents dans les différents groupes.

Aucun EI de grade 3 ou 4 n'a été jugé imputable au contrôle actif tandis que dans les groupes pasiréotide leur fréquence a été d'environ 13 %, presque exclusivement liés au métabolisme du glucose.

#### Phase d'extension C2305 (en « cross-over »)

Au cours de cette phase d'extension, le profil de tolérance du pasiréotide a été similaire à celui observé au cours de l'étude C2402. Les EI les plus fréquents ayant été également hyperglycémie (30,9 %), diabète (18,5 %) et diarrhées (24,7%). Les patients traités par pasiréotide ont également rapporté davantage d'EI de grade 3 ou 4 par rapport à ceux traités par octréotide (28,4 % versus 21,1%).

Le traitement a été interrompu prématurément pour un problème de tolérance par 16 % (13/81) des patients sous pasiréotide. A l'exception d'un patient, le traitement a été arrêté en raison d'une hyperglycémie.

## **Parmi les événements indésirables d'intérêt particulier :**

### Troubles du métabolisme glucidique

Les EI liés au métabolisme ont été les événements indésirables les plus fréquemment rapportés par les patients traités par pasiréotide.

Dans l'étude C2402, 66,7% et 61,3 % des patients sous pasiréotide 40 mg et 60 mg ont rapporté au moins un EI lié au métabolisme du glucose, contre 30,3 % de ceux ayant poursuivi leur traitement par un autre analogue de la somatostatine. Les plus fréquents ont été hyperglycémie (33,3 % et 30,6 % versus 13,6 % dans le groupe contrôle) et diabète (20,6 % et 25,8 % versus 7,6 %). La majorité des EI étaient de grade 1-2. Les EI de grade 3 ont uniquement été rapportés par les patients traités par pasiréotide (11,1 % et 11,3 %), tous imputable au traitement selon l'investigateur. Aucun événement de grade 4 n'a été rapporté. Ces EI ont conduit à l'arrêt du traitement plus souvent dans le groupe pasiréotide (1,6 % et 6,5 %) que dans le groupe contrôle (< 2 %).

La glycémie à jeun et le taux d'HbA1c ont atteint leur niveau maximal durant les trois premiers mois de traitement par pasiréotide. Ces élévations ont été réversibles à l'arrêt du traitement.

Environ 70% des patients inclus dans l'étude C2402 n'étaient pas sous traitement anti-diabétique à l'inclusion. Un traitement a été instauré au cours de l'étude chez environ 18 % des patients dans le groupe pasiréotide 40 mg, 16 % des patients du groupe pasiréotide 60 mg et 2 % des patients du groupe contrôle.

Des mises en garde et des recommandations pour la surveillance de la glycémie au cours du traitement sont décrites dans le RCP.

### Allongement du QT

Au cours de l'étude C2402 un seul cas de QTcF > 480 ms a été rapporté par un patient traité par pasiréotide. Aucun QTcF > 500 ms n'a été rapporté. Un QTcF > 450 ms a été observé chez 15,3 % des patients sous pasiréotide 40 mg, 18 % des patients traités à la dose de 60 mg et 10,9 % des patients ayant poursuivi leur traitement par un autre analogue de la somatostatine.

Des mises en garde et des recommandations pour l'instauration et la surveillance du traitement sont mentionnées au RCP.

## **9.2.2 Plan de gestion des risques**

Certains risques font l'objet d'une surveillance particulière dans le cadre du plan de pharmacovigilance européen de SIGNIFOR :

- risques importants identifiés : hypocortisolisme/syndrome de sevrage du cortisol, hyperglycémie, bradycardie, allongement de l'intervalle QT, lithiase biliaire, anomalies hématologiques, augmentation des enzymes hépatiques, réaction au site d'injection, troubles gastro-intestinaux ;
- risques importants potentiels : hypothyroïdisme, pancréatite, anomalies de la coagulation, hypotension, hypocalcémie, saignements gastro-intestinaux, interaction avec la ciclosporine et les médicaments métabolisés par le CYP3A4, la bromocriptine, les anti-arythmiques et les antidiabétiques, usage hors AMM, réactions allergiques et immunogénicité, croissance tumorale.

## **09.3 Résumé & discussion**

Une étude randomisée de phase III (C2402) a évalué l'efficacité et la tolérance de SIGNIFOR 40 et 60 mg (pasiréotide à libération prolongée par voie IM) chez 125 patients acromégales insuffisamment contrôlés par un autre analogue de la somatostatine. Cette étude a comparé le pasiréotide à la poursuite du traitement par lanréotide LP ou octréotide LP chez des patients non contrôlés par l'un de ces deux analogues.

Au terme de 6 mois de traitement, 15,4 % (10/65) des patients traités par le pasiréotide à la dose de 40 mg ont obtenu un contrôle biologique (GH < 2,5 µg/L et normalisation du taux d'IGF-1) et 20 % (13/65) des patients recevant 60 mg. La normalisation du taux d'IGF-1 seule a été obtenue pour environ 25 % des patients traités par pasiréotide quel que soit le dosage. Parmi les patients

poursuivant leur traitement par octréotide ou lanréotide (groupe contrôle), aucun n'a obtenu de contrôle biologique ou normalisé son taux d'IGF-1.

Une réduction de plus de 25 % du volume tumoral a été observée chez 18,5 % (12/65) et 10,8 % (7/65) des patients traités par le pasiréotide à la dose respectivement de 60 mg et 40 mg, et chez un seul patient (1,5 %) traité par contrôle actif. Parmi les patients pour lesquels le volume tumoral a pu être évalué conformément au protocole (115/198), une diminution ou une stabilisation ont été observées à 6 mois chez plus de 70 % des patients traités par pasiréotide et chez la moitié de ceux du groupe contrôle actif.

Il n'a pas été observé d'amélioration significative de la qualité de vie après 6 mois de traitement par pasiréotide.

A noter que dans cette étude la posologie maximale autorisée d'octréotide LP (SANDOSTATINE) était de 30 mg toutes les 4 semaines conformément au RCP valide au moment de sa réalisation, posologie modifiée en mai 2013 pour permettre une augmentation jusqu'à 40 mg.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés par les patients sous pasiréotide au cours des études cliniques ont été hyperglycémie, diabète, diarrhée et lithiase biliaire.

Globalement le profil de tolérance du pasiréotide a été similaire à celui des autres analogues de la somatostatine, à l'exception des événements liés au métabolisme glucidique survenus plus fréquemment et qui ont été plus graves avec le pasiréotide. Dans l'étude C2402, la fréquence de l'hyperglycémie dans les groupes traités par pasiréotide a été de 33,3 % et 30,6 % selon la dose versus 13,6 % dans le groupe traité par un autre analogue de la somatostatine, et celle du diabète respectivement de 20,6 % et 25,8 % versus 7,6 %. Aucun effet indésirable de grade 3 ou 4 n'a été rapporté dans le groupe contrôle actif tandis que leur fréquence a été d'environ 13 % dans les groupes pasiréotide, presque exclusivement des cas d'hyperglycémie et de diabète.

A noter que l'EMA a considéré que le rapport bénéfice/risque du pasiréotide était défavorable chez les patients naïfs de traitement médicamenteux en raison du risque plus élevé de développer une hyperglycémie ou un diabète avec SIGNIFOR qu'avec les autres analogues de la somatostatine, et au vu d'une efficacité comparable. L'AMM a ainsi été refusée à SIGNIFOR chez les patients naïfs de traitement médicamenteux.

On peut regretter l'absence d'étude clinique ayant comparé l'efficacité et la tolérance de SIGNIFOR à celles de SOMAVERT, seul médicament disposant également d'une AMM chez les patients en échec de la chirurgie et qui sont insuffisamment contrôlés par l'octréotide ou le lanréotide.

## 09.4 Programme d'études

Dans le cadre du PGR, deux études sont prévues :

- Une étude observationnelle (CSOM203B2410) dont l'objectif est de recueillir des données d'efficacité et de tolérance à long-terme du pasiréotide sous cutané chez des patients atteints de la maladie de Cushing ;
- Une étude de phase III dont l'objectif est de comparer l'efficacité d'un traitement par incrétine et d'un traitement par insuline sur le contrôle glycémique de patients atteints d'une maladie de Cushing ou d'acromégalie ayant développé ou aggravé une hyperglycémie sous pasiréotide, et non contrôlés par la metformine seul ou un autre traitement antidiabétique.

Par ailleurs, une étude clinique de phase III est actuellement en cours, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité de deux schémas posologiques de pasiréotide (doses initiales de 10 et 30 mg) chez des patients atteints de la maladie de Cushing.

L'exérèse chirurgicale est le traitement de première intention de l'acromégalie.

Si après chirurgie les taux de GH et d'IGF-1 ne sont pas contrôlés, ou si la chirurgie est impossible ou contre-indiquée (refus du patient, tumeur invasive), un traitement par analogues de la somatostatine est indiqué.

En cas d'échec ou d'intolérance aux analogues de la somatostatine, avant d'envisager une radiothérapie, un traitement par l'antagoniste de l'hormone de croissance, le pegvisomant, est proposé.

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

#### **Place de SIGNIFOR dans la stratégie thérapeutique**

Le pasiréotide est une alternative au pegvisomant (SOMAVERT) chez les patients insuffisamment contrôlés par les autres agonistes de la somatostatine (lanréotide ou octréotide).

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

## 011.1 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, syndrome d'apnée du sommeil, arthropathies, et d'une augmentation de la mortalité par rapport à la population générale.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est modéré.

► SIGNIFOR est une alternative thérapeutique médicamenteuse au pegvisomant (SOMAVERT) chez les patients pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou n'a pas été curative et qui sont insuffisamment contrôlés par un autre analogue de la somatostatine (octréotide ou lanréotide).

### ► Intérêt de santé publique :

L'acromégalie est une endocrinopathie chronique grave, qui s'accompagne de comorbidités fréquentes (hypertension artérielle, diabète, cardiomyopathie, apnée du sommeil, arthropathies, ...) et reste associée à une surmortalité malgré le traitement de ces comorbidités. Elle est également susceptible d'altérer la qualité de vie des patients atteints. Toutefois, elle constitue un poids sur la santé publique faible du fait de sa rareté. Le poids représenté par les patients adultes ne pouvant pas être opérés ou en échec de la chirurgie et non contrôlés par les autres analogues de la somatostatine ne peut donc être que faible.

L'amélioration de la prise en charge des maladies rares étant une des priorités identifiées (GTNDO<sup>4</sup>, Plan Maladies Rares), le traitement de cette affection est un besoin de santé publique.

Au terme de 6 mois de traitement par pasiréotide, environ 25 % des patients insuffisamment contrôlés par l'octréotide ou le lanréotide ont obtenu une normalisation de leur taux d'IGF-1 et 15 % à 20 % des patients ont à la fois atteint un taux de GH < 2,5 µg/L. Il n'y a pas de données sur les effets de SIGNIFOR à long terme dans cette population. Les données disponibles ne permettent pas de présumer d'un impact sur la morbi-mortalité des patients traités. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de SIGNIFOR sur la santé publique dans le traitement de l'acromégalie.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SIGNIFOR est modéré dans le traitement de l'acromégalie chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou n'a pas été curative et qui sont insuffisamment contrôlés par un autre analogue de la somatostatine.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

<sup>4</sup> Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS).

## 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

SIGNIFOR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients acromégales adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou n'a pas été curative et qui sont insuffisamment contrôlés par un autre analogue de la somatostatine.

## 011.3 Population cible

La population cible de SIGNIFOR comprend les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou n'a pas été curative et qui en échec d'un autre analogue de la somatostatine (octréotide ou lanréotide).

D'après les données Orphanet, la prévalence de l'acromégalie en Europe serait comprise entre 40 et 70 cas/million d'habitants<sup>2</sup>. Ainsi, en France, le nombre de patients adultes avec une acromégalie peut être estimé entre 2 080 et 3 640<sup>5</sup>.

D'après les données du registre français de l'acromégalie, environ 70% des patients sont actuellement traités médicalement. Sur cette population de patients, 60% sont traités par un analogue de la somatostatine seul en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement médicamenteux, et 40% sont en 2<sup>ème</sup> ligne et plus de traitement médicamenteux.

Par conséquent, en considérant que les patients en 2<sup>ème</sup> intention et plus de traitement médical ont été en échec aux autres analogues de somatostatine (octréotide LP et lanréotide LP), **la population cible de SIGNIFOR devrait être comprise entre 600 et 1000 patients.**

## 012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

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

---

<sup>5</sup> La population française adulte (âge ≥18 ans) au 1<sup>er</sup> janvier 2015 est estimée à près de 52 millions d'habitants d'après les données Insee.