

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**SIGNIFOR** (pasiréotide), analogue de la somatostatine**Progrès mineur dans la prise en charge de la maladie de Cushing lorsque la chirurgie n'est pas envisageable ou a été un échec****L'essentiel**

- ▶ SIGNIFOR a l'AMM dans la maladie de Cushing chez les patients pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou a été un échec.
- ▶ En l'absence d'alternative médicamenteuse et devant une efficacité modeste, il représente un progrès thérapeutique mineur chez ces patients.
- ▶ Sa prescription nécessite l'avis d'une équipe pluridisciplinaire experte dans la prise en charge de la maladie de Cushing, incluant notamment un neurochirurgien expérimenté dans le traitement des tumeurs hypophysaires.
- ▶ L'arrêt de SIGNIFOR doit être envisagé après deux mois de traitement en l'absence de réponse biologique ou clinique.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement de la maladie de Cushing consiste en l'exérèse de la lésion tumorale hypophysaire et la correction de l'hypercortisolisme. Le choix des modalités de l'exérèse (chirurgicale, médicale, par radiothérapie ou associées) se fonde sur l'analyse du cas de chaque patient.
L'exérèse hypophysaire par voie trans-sphénoïdale est le traitement de première intention en cas d'adénome hypophysaire accessible et non invasif et, pour certains, en cas d'IRM négative lorsque le cathétérisme des sinus pétreux inférieurs confirme la maladie de Cushing. Un macroadénome hypophysaire invasif peut nécessiter une chirurgie hypophysaire de décompression, suivie d'une radiothérapie.
En cas d'échec de la chirurgie, de récurrence après chirurgie ou lorsque la chirurgie n'est pas envisageable, plusieurs options thérapeutiques sont discutées au cas par cas : reprise de la chirurgie hypophysaire immédiate ou à distance, traitements médicamenteux (actuellement utilisés hors AMM), surrénalectomie bilatérale ou radiothérapie hypophysaire.
Le rétablissement d'une fonction corticotrope normale impose souvent le recours à une substitution par glucocorticoïdes et parfois minéralocorticoïde en cas de surrénalectomie.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
SIGNIFOR doit être réservé aux patients pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou en cas d'échec. Afin que ce médicament ne soit pas prescrit dans des situations qui relèvent de la chirurgie, sa prescription nécessite l'avis d'une équipe pluridisciplinaire experte dans la prise en charge de la maladie de Cushing, incluant notamment un neurochirurgien expérimenté dans le traitement des tumeurs hypophysaires.
Son arrêt doit être envisagé en l'absence de réponse après 2 mois de traitement.

Données cliniques

Une étude randomisée a comparé en double aveugle deux doses de pasiréotide (600 µg x 2/jour et 900 µg x 2/jour) en sous-cutané chez 162 adultes atteints de la maladie de Cushing, pour lesquels la chirurgie n'était pas envisageable ou avait été un échec.

- Après six mois de traitement, le pourcentage de répondeurs, définis comme les patients ayant une normalisation du cortisol libre urinaire sans augmentation de la dose de pasiréotide, a été de 14,6 % (IC 95 % [7,0-22,3]) avec 600 µg x2 /jour et de 26,3 % (IC 95 % [16,6-35,9]) dans le groupe 900 µg x 2/jour. Ainsi seul le groupe recevant 900 µg x2/j a satisfait au critère d'efficacité prédéfini par une borne inférieure de l'IC 95 % > 15 %.

Environ un tiers des patients dans les deux groupes ont interrompu le traitement au cours des six premiers mois, principalement en raison d'une efficacité insuffisante ou de la survenue d'un événement indésirable.

La diminution du taux d'ACTH plasmatique, de la cortisolémie et de paramètres cliniques d'intérêt dans cette pathologie (pression artérielle, IMC, score de dépression) a été comparable dans les deux groupes. Ces résultats sont à interpréter avec précaution en raison des faibles effectifs analysés.

- Les arrêts de traitement pour événements indésirables, le plus souvent un trouble du métabolisme du glucose (hyperglycémie et diabète), ont concerné 15,9 % des patients du groupe 600 µg et 18,8 % de ceux du groupe 900 µg.

La plupart des patients (95,7 %) ont eu au moins un événement imputable au pasiréotide. Il s'agissait de diarrhée (54,9 %), nausées (46,9 %), hyperglycémie (38,9 %), diabète (17,9 %) et lithiases biliaires (29,6 %). Les fréquences de ces effets ont été similaires dans les deux groupes de dose.

Les troubles du métabolisme du glucose (hyperglycémie, diabète, augmentation de l'HbA1c...) ont concerné 72,8 % des patients. Ils ont nécessité un médicament hypoglycémiant chez 45,7 % des patients.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par SIGNIFOR est important.
- Compte tenu :
 - de l'efficacité modeste et de l'absence d'étude de comparaison aux traitements usuels,
 - de la fréquence de l'hyperglycémie et du diabète,
 - de l'absence d'alternative thérapeutique médicamenteuse ayant l'AMM dans la maladie de Cushing,SIGNIFOR apporte une amélioration du service médical rendu mineure** (ASMR IV) dans la prise en charge de la maladie de Cushing, chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou en cas d'échec de la chirurgie, par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

