NOVARTIS ONCOLOGIE

Signifor® (pasiréotide), 1er traitement ayant une **AMM1** dans la **maladie de Cushing** chez les **patients adultes** pour lesquels la **chirurgie** n'est **pas envisageable** ou en cas d' **échec de la chirurgie** (1)

- La maladie de Cushing est une maladie rare, diagnostiquée tardivement en raison de signes cliniques peu spécifiques, alors que ses complications nombreuses et graves doivent encourager un diagnostic précoce pour une prise en charge adaptée (2, 4).

- Signifor® (pasiréotide) est un analogue de la somatostatine injectable qui a démontré son efficacité et sa tolérance dans une étude prospective réalisée chez 162 patients adultes avec une maladie de Cushing (1).

- Signifor® (pasiréotide) a obtenu en avril 2012 une AMM dans la prise en charge des patients adultes atteints de maladie de Cushing pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou en cas d'échec de la chirurgie (1).

Rueil-Malmaison, le 21/06/2013 – Novartis a obtenu l'autorisation de mise sur le marché de Signifor® (pasiréotide) dans le traitement 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 (1).

La maladie de Cushing, une maladie rare

Décrite en 1932 par le neurochirurgien américain Harvey Cushing, la maladie de Cushing est due à une hypersécrétion de cortisol secondaire à un adénome hypophysaire responsable d'une hypersécrétion d'ACTH (Adréno Cortico Trophic Hormone). Il s'agit de la cause la plus fréquente d'hypercorticisme (2, 4).

L'incidence de la maladie de Cushing serait estimée à environ 1 à 10 cas/million/an, ce qui représenterait environ 160 nouveaux cas par an en France (2). La prévalence de la maladie de Cushing serait estimée à 4/100 000 en Europe (3). Elle serait plus fréquente chez les femmes avec un sexe ratio oscillant entre 3 et 10 femmes pour 1 homme. Le pic de diagnostic se situerait chez les femmes entre 25 et 45 ans (2).

Un diagnostic difficile et tardif en raison de signes cliniques peu évocateurs

Le cortisol joue de multiples rôles au sein de notre organisme. Il participe à la régulation des métabolismes glucidique, lipidique et protéique (protéolyse). Il intervient également dans la répartition des graisses dans les tissus, dans les processus de coagulation sanguine, les mécanismes inflammatoires (propriétés anti-inflammatoires) ainsi que dans la résistance au stress. Un excès de cortisol entraîne différents symptômes et signes cliniques, souvent variables dans le temps et d'un individu à l'autre.

La plupart de ces symptômes et signes cliniques sont non spécifiques, ce qui rend le diagnostic de la maladie difficile. Il peut s'agir d'obésité, d'HTA (hypertension artérielle), de diabète ou d'intolérance au glucose, de dépression, d'asthénie, d'hirsutisme… Les signes d'hypercatabolisme tels que l'apparition d'une fragilité cutanée, de vergetures larges et pourpres, d'ecchymoses, d'une faiblesse et d'une fonte musculaires ou encore d'une ostéoporose sont en revanche plus évocateurs d'un hypercorticisme. De même une répartition facio-tronculaire des graisses avec obésité abdominale, visage arrondi volontiers érythrosique et apparition d'une bosse à la base de la nuque appelée bosse de bison sont autant de signes évocateurs de la maladie de Cushing (2, 4).

Des complications nombreuses et graves

Les complications cardiovasculaires de la maladie de Cushing en font toute sa gravité. Le taux de mortalité lié à ces complications serait 4 fois plus élevé chez les patients atteint de la maladie de Cushing comparativement aux sujets non malades. Ces complications sont dues notamment à une forte incidence de facteurs de risque cardiovasculaires tels que l'HTA, l'obésité abdominale, l'insulino-résistance voire le diabète, la dyslipidémie et les anomalies de la viscosité sanguine (4, 5). Des complications thrombo-emboliques et hémorragiques, métaboliques, respiratoires, osseuses, infectieuses ou encore psychiatriques émaillent également l'évolution de la maladie, encourageant donc un diagnostic précoce pour une prise en charge adaptée (2, 4).

Une prise en charge basée avant tout sur la chirurgie hypophysaire

La chirurgie hypophysaire par voie transsphénoïdale est aujourd'hui le traitement de première intention en cas de microadénome accessible. En effet, l'exérèse de l'adénome hypophysaire peut permettre le rétablissement d'une fonction corticotrope normale et une correction de l'hypercorticisme avec une amélioration des signes cliniques (4).

A ce jour, Signifor (pasiréotide) est le 1er médicament disposant d'une AMM dans la maladie de Cushing chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou en cas d'échec de la chirurgie (1).

Un mécanisme d'action ciblé sur l'hypophyse

Le pasiréotide est un analogue de la somatostatine. Il se lie à quatre des cinq sous types de récepteurs à la somatostatine (SST), SST1, 2, 3 et 5 avec une plus forte affinité pour les récepteurs SST5 particulièrement exprimés dans les adénomes hypophysaires corticotropes, responsables de l'hypersécrétion d'ACTH et donc de la libération du cortisol au niveau de la surrénale. En se liant à ces récepteurs et plus spécifiquement au SST5, le pasiréotide inhibe la sécrétion d'ACTH et donc la sécrétion de cortisol au niveau de la surrénale (1).

Une efficacité clinique prouvée par une étude prospective d'envergure réalisée dans la maladie de Cushing (1, 6)

Une étude multicentrique de phase III en double aveugle, non contrôlée, réalisée sur 162 patients, a évalué l'efficacité et la sécurité d'emploi de deux doses de Signifor® (pasiréotide 0,6mg 2 fois/jour et 0,9mg 2 fois/jour avec ajustements de doses possibles) indépendamment l'une de l'autre. Il a été observé à 6 mois une normalisation du taux de CLU moyen des 24h chez 14,6 % des patients traités par Signifor® (pasiréotide) 0,6mg 2 fois/jour et chez 26,3 % des patients traités par Signifor® (pasiréotide) 0,9mg 2 fois/jour (critère principal). Seul le bras 0,9mg 2 fois/jour a satisfait au critère principal d'efficacité (borne inférieure de l'IC95 % supérieure au seuil de 15 %). A 6 mois, environ 50 % des patients présentaient une réduction du taux de CLU moyen des 24h (normalisation ou diminution d'au moins 50 %). Les patients qui présentaient des taux de CLU moyen des 24h initiaux plus faibles à l'inclusion (soit un taux inférieur ou égal à 5 fois la normale) avaient plus fréquemment une normalisation de leur taux de CLU des 24h.

L'étude a également révélé une identification rapide des patients répondeurs dès 2 mois et le maintien de l'efficacité à 12 mois avec un taux de réponse comparable à 6 mois et à 12 mois. Il est probable que les patients non contrôlés aux mois 1 et 2 (90 %) ne seront pas contrôlés aux mois 6 et 12.

Enfin, il a également été observé à 6 et 12 mois, une amélioration de la qualité de vie et des signes cliniques de la maladie de Cushing (Pression Artérielle Diastolique (PAD) et Pression Artérielle Systolique (PAS), bilan lipidique : triglycérides et LDL Cholestérol, poids).

Concernant les effets indésirables rapportés au cours de l'étude, des effets indésirables de grades 1 et 2 ont été rapportés chez 57,4 % des patients. Des effets indésirables de grade 3 et 4 ont été respectivement rapportés chez 35,8 % et 2,5 % des patients. Ils ont été liés essentiellement à l'hyperglycémie.
Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ≥ 10 %) ont été : diarrhée, nausées, douleurs abdominales, lithiase biliaire, réactions au site d'injection, hyperglycémie, diabète, fatigue et augmentation de l'hémoglobine glyquée.

Le profil de tolérance de Signifor a concordé avec celui de la classe des analogues de la somatostatine, à l'exception de l'occurrence d'hypocortisolisme et du degré d'hyperglycémie.

Une place reconnue dans la maladie de Cushing

Au vu de ces résultats, 43 ATU nominatives et gratuites ont été octroyées pour Signifor® (pasiréotide) entre le 13 juillet 2010 et le 24 juillet 2012.
Fort de l'ensemble de ces données, Signifor® (pasiréotide) est aujourd'hui la première spécialité ayant une AMM dans la maladie de Cushing. Il est indiqué dans la maladie de Cushing chez des patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou en cas d'échec de la chirurgie (1).

Signifor® (pasiréotide) a obtenu un SMR important et une ASMR IV en raison de l'absence d'alternative thérapeutique médicamenteuse ayant une AMM dans la maladie de Cushing, de son efficacité modeste et de la fréquence significative des événements indésirables liés au métabolisme du glucose (7).
SIGNIFOR® (pasiréotide) en pratique (1)

Conditionnement

Signifor® (pasiréotide) existe en trois dosages différents : 0,3 mg/0,6 mg/0,9 mg conditionnés par boîte de 60 ampoules ou de 6 ampoules pour le dosage 0,6mg (visuels du produit disponibles sur simple demande). Signifor® (pasiréotide) doit être conservé dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
Posologie et adaptation posologique

La posologie initiale recommandée est de 0,6 mg 2 fois/jour en injection sous-cutanée. Le bénéfice clinique doit être évalué après 2 mois de traitement :

- En cas de diminution significative du taux de cortisol libre urinaire [CLU]: le traitement par Signifor® (pasiréotide) 0,6 mg 2 fois/jour doit être poursuivi tant qu'il apporte un bénéfice.

- Une augmentation de la dose à 0,9 mg 2 fois par jour peut être envisagée sur la base de la réponse au traitement, à condition que la dose de 0,6 mg 2 fois/jour soit bien tolérée par le patient.

- En l'absence de réponse à Signifor® (pasiréotide) au bout de 2 mois, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

A tout moment pendant le traitement, la prise en charge d'effets indésirables suspectés peut nécessiter une réduction temporaire de la dose. Il est recommandé de diminuer la dose par paliers de 0,3 mg 2 fois/jour.

En cas d'insuffisance hépatique légère (Child Pugh A), aucune adaptation posologique n'est nécessaire. En cas d'insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B), la dose initiale recommandée est de 0,3 mg 2 fois par jour et la dose maximale recommandée est de 0,6 mg 2 fois/jour. Signifor® (pasiréotide) ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C).

Mode d'administration

Signifor® (pasiréotide) doit être administré par voie sous-cutanée, en auto-injection par le patient après avoir été formé par un médecin ou un professionnel de santé.

Les sites préférables pour les injections sous-cutanées sont le haut des cuisses et l'abdomen (à l'exception du nombril ou de la taille).

Contre-indications
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
Insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C).

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi (détails dans le RCP joint) Les mises en garde et précautions d'emploi concernent : - Le métabolisme glucidique - Les paramètres hépatiques - Les événements cardiovasculaires - L'hypocortisolisme - La vésicule biliaire et les événements associés - Les hormones hypophysaires - La teneur en sodium

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions (détails dans le RCP joint)

Des interactions peuvent exister entre Signifor® (pasiréotide) et les puissants inhibiteurs de la P-gp, la ciclosporine, les médicaments induisant un allongement de l'intervalle QT, les médicaments bradycardisants, l'insuline et les médicaments antidiabétiques.

Conditions de prescription et délivrance

Signifor® (pasiréotide) appartient à la Liste I. Sa prescription est réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ou médecine interne. Il nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

Prix et remboursement (8)

Signifor® (pasiréotide) est commercialisé au prix de :

Dosage	PFHT	PPTTC	CTJ (PPTTC)
Signifor 0,3mg/ml (boîte de 60 ampoules)	3 087,00 €	3 382,06 €	112,74 €
Signifor 0,6mg/ml (boîte de 6 ampoules)	343,00 €	405,04 €	135,01 €
Signifor 0,6mg/ml (boîte de 60 ampoules)	3 430,00 €	3 753,27 €	125,11 €
Signifor 0,9mg/ml (boîte de 60 ampoules)	3 773,00 €	4 124,49 €	137,48 €

Remboursement Sécurité sociale 100%, Agréé collectivités

Il est donc disponible en ville et à l'hôpital à partir du 04/06/13, et en vente directe via le Laboratoire.

A propos de Novartis en oncologie :
Novartis, dont le siège social est situé à Bâle, Suisse, propose des solutions thérapeutiques destinées à répondre aux besoins en constante évolution des patients et des populations dans le monde entier en mettant à leur disposition un portefeuille diversifié de produits : médicaments innovants, génériques peu coûteux, vaccins préventifs, instruments de diagnostic ainsi que produits pharmaceutiques en automédication et pour la santé animale.

Occupant une position de leader dans ces domaines, le Groupe a réalisé en 2012 un chiffre d'affaires net s'élevant à USD 56,7 milliards et dépensé environ USD 9,3 milliards (USD 9,1 milliards hors charges pour pertes de valeur et amortissements) pour la recherche et le développement (R&D). Le Groupe Novartis emploie quelque 128 000 collaborateurs équivalents plein temps et déploie ses activités dans plus de 140 pays, dont près de 7000

employés répartis dans 55 pays et 8 centres de recherche pour la division Novartis Oncologie. Cette dernière dispose d'une recherche globale intégrée et a été pionnière dans le développement des thérapies ciblées. Elle a contribué à la modification profonde des stratégies thérapeutiques de cette dernière décennie. La création en France d'une plateforme internationale de recherche clinique traduit cette volonté de développer et de renforcer les partenariats de recherche translationnelle avec les centres de recherches académiques. Novartis Oncologie dispose actuellement d'un large pipeline : 27 nouvelles molécules en développement, ciblant des voies moléculaires clés impliquées en oncologie, hématologie et dans des tumeurs rares.

Pour plus d'informations, veuillez consulter notre site http://www.novartis.com

Références bibliographiques
(1) Résumé des caractéristiques du produit
(2) Bertagna X et al. Cushing's disease. The Pituitary (Third Edition), 2011:533-617.
(3) « Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques », Les cahiers d'Orphanet, Série Maladies Rares, Nov. 2012, Numéro 1
(4) HAS. Guide-Affection de longue durée. Syndrome de Cushing. Protocole national de diagnostic et de soins. Septembre 2008.
(5) Arnaldi G, et al. Cardiovascular risk in Cushing's syndrome. Pituitary 2004 ;7:253-6.
(6) Colao A et al. A 12-Month Phase 3 Study of Pasireotide in Cushing's Disease. N Engl J Med 2012;366:914-24.
(7) Commission de la transparence, avis du 18 juillet 2012
(8) Journal officiel de la République Française, n°0127, 4 juin 2013