

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 novembre 2015

SIROCTID 0,05 mg / ml, solution injectable ou solution à diluer pour perfusion

B/6 seringues préremplies en verre de 1 ml avec aiguille (CIP : 34009 395 354 5 6)

SIROCTID 0,1 mg / ml, solution injectable ou solution à diluer pour perfusion

B/6 seringues préremplies en verre de 1 ml avec aiguille (CIP : 34009 395 385 8 7)

SIROCTID 0,5 mg / ml, solution injectable ou solution à diluer pour perfusion

B/6 seringues préremplies en verre de 1 ml avec aiguille (CIP : 34009 395 423 7 9)

Laboratoire SIGMA TAU

DCI	octréotide
Code ATC (2013)	H01CB02 (Antihormone de croissance)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« a) Réduction des symptômes associés aux tumeurs gastro-entéro-pancréatiques (tumeurs GEP), comprenant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les tumeurs carcinoïdes avec caractéristiques de syndromes carcinoïdes ; - les VIPomes ; - les glucagonomes <p>Siroctid n'est pas un médicament anticancéreux et est donc dépourvu d'efficacité chez ces patients.</p> <p>b) Acromégalie :</p> <p>Contrôles symptomatique et abaissement des taux de GH (hormone de croissance) et des taux d'IGF-1 (facteur insulino-mimétique) chez des patients atteints d'acromégalie qui ne sont pas suffisamment contrôlés par la chirurgie ou la radiothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en traitement à court terme, avant chirurgie hypophysaire, - ou en traitement à long terme chez des patients insuffisamment contrôlés par la chirurgie hypophysaire, la radiothérapie, un

traitement par agoniste dopaminergique ou pendant la période intermédiaire avant que la radiothérapie soit efficace.

- SIROCTID est indiqué chez les patients acromégales pour lesquels la chirurgie n'est pas appropriée.

Les résultats d'études à court terme montrent que la taille de la tumeur est diminuée chez certains patients (avant chirurgie) ; cependant, aucune diminution complémentaire de la taille de la tumeur n'est attendue avec un traitement à long terme.

c) Prévention des complications après chirurgie pancréatique

d) Hémorragies dues à des varices gastro-œsophagiennes

Traitement en urgence des hémorragies dues à des varices gastro-œsophagiennes et protection contre la récurrence de celle-ci ainsi que contre la récurrence des hémorragies chez des patients atteints de cirrhose du foie.

SIROCTID doit être utilisé en association à un traitement spécifique tel que la sclérothérapie endoscopique. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale 10/08/2009 (procédure décentralisée) ; Rectificatifs du 07/10/2011 et du 18/03/2014 (cf. Annexe1).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle
Classement ATC	H Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues H01 Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues H01C Hormones hypothalamiques H01CB Antihormone de croissance H01CB02 Octréotide

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 28/01/2011 (JO du 03/02/2011).

Dans son avis d'inscription du 17 novembre 2010, la Commission a considéré que le SMR de SIROCTID était important dans l'ensemble des indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« a) Réduction des symptômes associés aux tumeurs gastro-entéro-pancréatiques (tumeurs GEP), comprenant :

- les tumeurs carcinoïdes avec caractéristiques de syndromes carcinoïdes ;
- les VIPomes ;
- les glucagonomes

SIROCTID n'est pas un médicament anticancéreux et est donc dépourvu d'efficacité chez ces patients.

b) Acromégalie :

Contrôles symptomatique et abaissement des taux de GH (hormone de croissance) et des taux d'IGF-1 (facteur insulino-mimétique) chez des patients atteints d'acromégalie qui ne sont pas suffisamment contrôlés par la chirurgie ou la radiothérapie :

- en traitement à court terme, avant chirurgie hypophysaire,
- ou en traitement à long terme chez des patients insuffisamment contrôlés par la chirurgie hypophysaire, la radiothérapie, un traitement par agoniste dopaminergique ou pendant la période intermédiaire avant que la radiothérapie soit efficace.
- SIROCTID est indiqué chez les patients acromégales pour lesquels la chirurgie n'est pas appropriée.

Les résultats d'études à court terme montrent que la taille de la tumeur est diminuée chez certains patients (avant chirurgie) ; cependant, aucune diminution complémentaire de la taille de la tumeur n'est attendue avec un traitement à long terme.

c) Prévention des complications après chirurgie pancréatique

d) Hémorragies dues à des varices gastro-œsophagiennes

Traitement en urgence des hémorragies dues à des varices gastro-œsophagiennes et protection contre la récurrence de celle-ci ainsi que contre la récurrence des hémorragies chez des patients atteints de cirrhose du foie.

SROCTID doit être utilisé en association à un traitement spécifique tel que la sclérothérapie endoscopique. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité^{1,2,3,4}. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications de l'AMM et réalisées aux posologies recommandées.

Une méta-analyse Cochrane⁴ (N=21, n= 2 348) a montré que les analogues de la somatostatine apportaient un avantage par rapport au placebo ou à l'absence de traitement en termes de réduction des complications post-opératoires après chirurgie pancréatique RR= 0,70 IC_{95%}= [0,61-0,80] et de réduction de l'incidence de fistules RR=0,66 IC_{95%}= [0,55-0,79] sans augmentation de l'incidence d'effets indésirables. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les groupes en termes de réduction de la mortalité périopératoire, de taux de ré-intervention ou de durée d'hospitalisation.

Ces résultats doivent être interprétés avec précaution car la plupart des études incluses avaient un risque de biais élevé.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/07/2012 au 30/06/2014). Ces données de pharmacovigilance n'ont pas soulevé de nouveau signal.

► Des modifications de RCP sont survenues depuis l'avis précédent (cf. Annexe 1).

Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

¹ Rengasamy S. et al. Comparison of 2 days versus 5 days of octreotide infusion along with endoscopic therapy in preventing early rebleed from esophageal varices: a randomized clinical study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 27 (4):386-92.

² Wang C. et al. Efficacy of vasopressin/terlipressin and somatostatin/octreotide for the prevention of early variceal rebleeding after the initial control of bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2015; 9 (1): 120-9.

³ Seo YS et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Hepatology*. 2014; 60 (3): 954-63.

⁴ Gurusamy KS, Fusai G, Davidson BR. Somatostatin analogues for pancreatic surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 4 (1).

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2014), SIROCTID n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{4,5,6}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 17 novembre 2010, les publications ci-dessous ont apporté des précisions sur la place de SIROCTID dans la prise en charge des hémorragies digestives chez les malades atteints de cirrhose :

- Une méta-analyse⁷ n'a pas mis en évidence de différence entre l'utilisation des molécules vasoactives et la sclérothérapie d'urgence des hémorragies dues à des varices œsophagiennes (VO) chez les patients cirrhotiques. Néanmoins, la méthodologie de cette méta-analyse n'était pas adaptée pour conclure à l'équivalence des deux interventions.
- Une recommandation⁸ de l'AFEF et la SNFGE préconise un traitement vasoconstricteur dès qu'une hémorragie digestive haute survient chez un patient atteint ou suspect d'être atteint d'une cirrhose : terlipressine, somatostatine ou octréotide. Dans le cadre de la prévention secondaire des hémorragies dues à des VO, le traitement de première intention est l'association bêta-bloquant + éradication des VO par la ligature élastique. Chez les patients qui ne peuvent avoir une ligature élastique, l'association bêtabloquants + 5-mononitrate d'isosorbide (5-MNI) doit être préférée (ou bêta-bloquant seul si contre-indication ou intolérance au 5-MNI). Dans le cas des varices en prolongement d'un cordon de VO le long de la grande courbure gastrique ou de varice gastrique isolée, l'injection de colle ou le shunt intra-hépatique par voie transjugulaire (TIPS) est recommandée. Pour les varices en prolongement d'un cordon de VO le long de la grande courbure gastrique l'injection de colle, la ligature élastique ou les bêta-bloquants peuvent être utilisés.

Compte tenu de ces éléments, la place de SIROCTID dans la stratégie thérapeutique dans les indications de l'AMM n'a pas été modifiée.

⁵ Ramage JK et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012; 61:6-32

⁶ Katznelson L, et al.. Acromegaly: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3933-51.

⁷ D'Amico et al. Emergency sclerotherapy versus vasoactive drugs for bleeding oesophageal varices in cirrhotic patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010.

⁸ Bureau C. Prévention et traitement des hémorragies digestives liées à l'HTP chez les malades atteints de cirrhose. SNFGE-AFEF.2011.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 17 novembre 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les affections concernées par ces spécialités engagent le pronostic vital du patient, immédiatement ou par suite de complications.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique, curatif ou préventif.
- ▶ Leur rapport efficacité/effet indésirables est important
- ▶ Il existe des alternatives
- ▶ Ces spécialités représentent un traitement de première ou de deuxième intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SIROCTID reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

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

Annexe 1. Principales modifications du RCP survenues depuis le dernier renouvellement d'inscription.

RCP DU 10 AOUT 2009	RCP EN VIGUEUR
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>L'octréotide doit être utilisé exclusivement sous la surveillance d'un spécialiste en milieu hospitalier comportant des installations appropriées de diagnostic et d'évaluation de la réponse au traitement.</p> <p>La taille des tumeurs hypophysaires sécrétrices d'hormone de croissance pouvant parfois augmenter, entraînant des complications graves (comme des troubles graves de la vision), les patients doivent impérativement être étroitement surveillés. En cas de survenue de signes d'expansion tumorale, d'autres procédures devront être envisagées.</p> <p>Dans de rares cas, un échappement soudain des tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques au contrôle symptomatique par l'octréotide peut survenir entraînant une récurrence rapide des symptômes graves.</p> <p>L'octréotide peut diminuer les besoins en insuline chez les patients traités pour un diabète insulino-dépendant.</p> <p>Chez les patients non diabétiques présentant un diabète de type II non insulino-dépendant, l'administration d'octréotide peut entraîner une augmentation post-prandiale de la glycémie.</p> <p>La glycémie doit être soigneusement surveillée, en particulier en début du traitement avec l'octréotide ou en cas de modification de la posologie. Des glycémies instables peuvent être évitées en divisant la dose journalière en plusieurs injections.</p> <p>Un suivi approprié de la glycémie est impératif ; en effet, après des épisodes d'hémorragie de varices œsophagiques, il existe un risque augmenté de développement de diabète insulino-dépendant ou de modifications des besoins en insuline chez les patients diabétiques.</p> <p>Chez les patients traités à long terme par l'octréotide, la fonction thyroïdienne doit être contrôlée.</p> <p>Chez les patients présentant une cirrhose, un ajustement de la posologie peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.2).</p> <p>Des calculs biliaires ont été observés chez 15 à 30% des patients traités par octréotide. En cas de traitement prolongé par octréotide, une échographie est recommandée avant traitement puis tous les 6 à 12 mois.</p> <p>Chez les patients traités par octréotide, la présence de calculs biliaires est généralement asymptomatique ; ces calculs doivent être traités comme cela est le cas habituellement.</p> <p>En cas de traitement par octréotide, la fonction hépatique doit être surveillée.</p> <p>Des cas de bradychardies ayant été observés, il doit en être tenu compte chez des patients ayant des antécédents ou présentant des facteurs de risque de bradychardie.</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Général</p> <p>L'octréotide doit être utilisé exclusivement sous la surveillance d'un spécialiste en milieu hospitalier comportant des installations appropriées de diagnostic et d'évaluation de la réponse au traitement.</p> <p>La taille des tumeurs hypophysaires sécrétrices d'hormone de croissance pouvant parfois augmenter, entraînant des complications graves (comme des troubles graves de la vision), les patients doivent impérativement être étroitement surveillés. En cas de survenue de signes d'expansion tumorale, d'autres procédures peuvent être recommandées.</p> <p>Les bénéfices thérapeutiques d'une réduction du taux d'hormone de croissance (GH) et de l'ajustement de la concentration du facteur insulino-mimétique (IGF-1) chez les patientes atteintes d'acromégalie peuvent potentiellement restaurer la fertilité. Pour les patientes en âge de procréer il est recommandé d'utiliser une contraception adéquate pendant le traitement par l'octréotide si nécessaire. (Voir rubrique 4.6).</p> <p>Chez les patients traités à long terme par l'octréotide, la fonction thyroïdienne doit être contrôlée.</p> <p>En cas de traitement par l'octréotide, la fonction hépatique doit être surveillée.</p> <p>Événements cardiovasculaires liés</p> <p>Des cas peu fréquents de bradycardie ont été rapportés. L'adaptation de la dose de médicaments tels que les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques, ou des agents pour le contrôle de l'équilibre hydro-électrolytique, peut être nécessaire.</p> <p>Vésicule biliaire et les événements liés</p> <p>L'incidence de la formation de calculs biliaires avec un traitement par l'octréotide est estimée entre 15 à 30%. L'incidence dans la population générale est de 5 à 20%. Une échographie de la vésicule biliaire est donc recommandée avant le traitement puis tous les 6 à 12 mois. Chez les patients traités par l'octréotide la présence de calculs biliaires est très souvent asymptomatique ; les calculs symptomatiques doivent être traités par une thérapie de dissolution avec des acides biliaires ou par chirurgie.</p> <p>Tumeurs GEP</p> <p>Pendant le traitement des tumeurs endocrines GEP, il peut y avoir de rares cas d'échappement soudain au contrôle symptomatique par l'octréotide entraînant une récurrence rapide des symptômes graves.</p> <p>Métabolisme du glucose</p> <p>En raison de son action inhibitrice sur l'hormone de croissance, sur le glucagon et sur l'insuline, l'octréotide peut altérer la régulation du glucose. La tolérance au glucose post-prandial peut être</p>

Chez certains patients, l'octréotide peut diminuer l'absorption des lipides alimentaires.

~~Un taux diminué de vitamine B12 et un test de Shilling anormal ont été observés chez certains patients traités avec l'octréotide. Chez les patients ayant des antécédents de carence en vitamine B12, il est recommandé de contrôler le taux de vitamine B12 pendant le traitement par octréotide.~~

~~Les effets locaux au site d'injection sont habituellement peu intenses et de courte durée (douleur, gonflement et éruption au site d'injection).~~

affectée et, dans certains cas, l'état d'hyperglycémie persistante peut être induit à la suite de l'administration chronique.

Chez les patients présentant un insulinome, l'octréotide, en raison de son pouvoir inhibiteur plus grand sur la sécrétion de l'hormone de croissance (GH) et de glucagon que sur celle de l'insuline, et en raison de la courte durée de son action inhibitrice sur l'insuline, peut augmenter la sévérité et prolonger la durée de l'hypoglycémie. Ces patients doivent être étroitement surveillés lors de l'instauration du traitement par octréotide et lors de chaque changement de posologie.

Les variations prononcées de la glycémie peuvent être réduites par l'administration plus fréquente de plus petites doses d'octréotide.

L'octréotide peut diminuer les besoins en insuline chez les patients traités pour un diabète insulino-dépendant. Chez les patients non diabétiques présentant un diabète de type II non insulino-prive, l'administration d'octréotide peut entraîner une augmentation post-prandiale de la glycémie.

La glycémie doit être soigneusement surveillée.

Varices gastro-œsophagiennes

Un suivi approprié de la glycémie est impératif; en effet, après des épisodes d'hémorragie de varices œsophagiennes, il existe un risque augmenté de développement de diabète insulino-dépendant ou de modifications des besoins en insuline chez les patients diabétiques.

Réactions au site d'injection

Dans une étude de toxicité de 52 semaines chez les rats, surtout chez les mâles, des sarcomes ont été observés au niveau du site d'injection *sous-cutanée* et seulement à la dose la plus élevée (environ 40 fois la dose maximale chez l'homme). Aucune lésion hyperplasique ou néoplasique n'a eu lieu au niveau du site d'injection sous-cutanée dans une étude de toxicité de 52 semaines chez le chien. Aucune formation de tumeur au niveau du site d'injection n'a été rapportée chez les patients traités par l'octréotide pendant 15 ans. Toutes les informations disponibles à l'heure actuelle indiquent que les résultats chez les rats sont spécifiques à l'espèce et n'ont aucune signification **pour l'utilisation** du médicament chez l'homme.

Nutrition

Chez certains patients, l'octréotide peut diminuer l'absorption des lipides alimentaires.

~~Un taux diminué de vitamine B12 et un test de Schilling anormal ont été observés chez certains patients traités avec l'octréotide. Chez les patients ayant des antécédents de carence en vitamine B12, il est recommandé de contrôler le taux de vitamine B12 pendant le traitement par l'octréotide.~~