

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
6 avril 2016

Date d'examen par la Commission : 21 janvier 2016

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 3 février 2016
a fait l'objet d'une audition et d'observations écrites examinées le 6 avril 2016.*

lanréotide

SOMATULINE LP 120 mg, solution injectable à libération prolongée en seringue préremplie

Boîte de 1 (CIP : 34009 357 289 5 1)

Laboratoire IPSEN PHARMA

Code ATC	H01CB03 (Somatostatine et analogues)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement des tumeurs neuroendocrines (TNE) gastro-entéropancréatiques non résécables de l'adulte, localement avancées ou métastatiques, de grade 1 ou de grade 2 avec un index KI 67 \leq 10 %, ayant pour origine l'intestin moyen, le pancréas, ou d'origine inconnue après exclusion d'un site primitif au niveau de l'intestin postérieur. »

SMR	<p>Important uniquement dans le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéropancréatiques non résécables et <u>non progressives</u>, localement avancées ou métastatiques, de grade 1 ou de grade 2 avec un index KI 67 \leq 10 %, ayant pour origine l'intestin moyen, le pancréas, ou d'origine inconnue après exclusion d'un site primitif au niveau de l'intestin postérieur.</p> <p>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les TNE progressives</p>
ASMR	<p>Considérant le bénéfice démontré en termes de survie sans progression mais l'absence de gain en survie globale à un stade de la maladie où l'abstention thérapeutique peut être préconisée, la Commission considère que SOMATULINE LP 120 mg n'apporte pas d'amélioration sur service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints de TNE gastro-entéropancréatiques non résécables et non progressives, localement avancées ou métastatiques.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Le lanréotide peut être utilisé en première intention en alternative à la simple surveillance dans la prise en charge des patients atteints d'une TNE gastro-entéro-pancréatique non résécable et non progressive.</p> <p>En revanche, lorsque la tumeur est progressive, le lanréotide à dose antitumorale n'a pas fait preuve de son efficacité dans la stratégie thérapeutique.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 24/07/2001 Date de l'extension d'indication : 01/07/2015	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière	
Classification ATC	2015 H H01 H01C H01CB H01CB03	Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues Hormones hypothalamiques Somatostatine et analogues lanréotide

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités de SOMATULINE LP (lanréotide) dans l'extension d'indication suivante : « traitement des tumeurs neuroendocrines (TNE) gastro-entéro-pancréatiques non résécables de l'adulte, localement avancées ou métastatiques, de grade 1 ou de grade 2 avec un index KI 67 \leq 10 %, ayant pour origine l'intestin moyen, le pancréas, ou d'origine inconnue après exclusion d'un site primitif au niveau de l'intestin postérieur ».

Cette indication est à différencier du « traitement des symptômes des tumeurs carcinoïdes » autre indication des spécialités SOMATULINE LP déjà évaluée par la Commission¹.

Pour information, les spécialités SOMATULINE LP 60 mg, 90 mg et 120 mg ont obtenu cette extension d'indication mais seule l'inscription de SOMATULINE LP 120 mg, unique dosage étudié et adapté à la posologie recommandée, est sollicitée par le laboratoire.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

- « Traitement de l'acromégalie lorsque les taux circulants d'hormone de croissance (GH) et d'IGF-1 ne sont pas normalisés après chirurgie et/ou radiothérapie ou lorsque la chirurgie et/ou la radiothérapie ne peuvent pas être envisagés.
- Traitement des symptômes cliniques au cours de l'acromégalie.
- Traitement des symptômes cliniques des tumeurs carcinoïdes.
- **Traitement des tumeurs neuroendocrines (TNE) gastro-entéro-pancréatiques non résécables de l'adulte, localement avancées ou métastatiques, de grade 1 ou de grade 2 avec un index Ki67 \leq 10%, ayant pour origine l'intestin moyen, le pancréas, ou d'origine inconnue après exclusion d'un site primitif au niveau de l'intestin postérieur (voir rubrique 5.1). »**

¹ Cf. avis du 2 mars 2005

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée est de 1 injection sous-cutanée de SOMATULINE LP 120 mg tous les 28 jours. Le traitement doit être poursuivi pendant la durée nécessaire pour assurer le contrôle tumoral. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{2,3,4,5,6,7}

Les tumeurs neuroendocrines (TNE) gastro-entéropancréatiques constituent un groupe hétérogène de tumeurs rares principalement retrouvées au niveau de l'intestin grêle et du pancréas. Le diagnostic de ces tumeurs repose sur des arguments morphologiques et immunohistochimiques, Le taux de survie à 5 ans de ces TNE est d'environ 50% à 5 ans, les facteurs de mauvais pronostic étant le faible degré de différenciation, le grade histologique élevé et la présence de métastases.

Le traitement de première intention de ces tumeurs réside dans la chirurgie. Lorsque celle-ci est impossible (stade avancé ou métastatique), la prise en charge diffère selon l'origine et les caractéristiques de la tumeur. Les formes « fonctionnelles », responsables de symptômes cliniques (très variés selon l'origine de la tumeur), sont à distinguer des tumeurs « non fonctionnelles ». Si la tumeur est non progressive et non fonctionnelle (60 à 80% des cas), une simple surveillance peut être préconisée. En revanche, lorsque la tumeur devient fonctionnelle, un traitement symptomatique par analogues de la somatostatine voire par interféron alfa doit être instauré pour soulager les symptômes cliniques de la maladie. Si la tumeur est également progressive, une chimiothérapie, des thérapies ciblées (uniquement pour les TNE du pancréas) ou encore une chimio embolisation figurent parmi les options thérapeutiques.

Disposer de médicaments démontrant leur supériorité sur les thérapies conventionnelles en termes de survie globale et de qualité vie chez ces patients adultes atteints d'une TNE gastro-entéro-pancréatique non résécable, localement avancée ou métastatique, permettrait de mieux répondre à ce besoin thérapeutique.

² Öberg K1, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-enteropancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23 Suppl 7

³ Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, Anlauf M, Wiedenmann B, Salazar R; Barcelona. Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. Neuroendocrinology. 2012;95:157-76.

⁴ NCCN guidelines for treatment of cancer by site. Neuroendocrine tumours. 2015
www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf

⁵ Walter T, Scoazec JY, Lepage C. Épidémiologie des tumeurs neuroendocrines digestives : la situation en France. Hepato-gastro et oncol dig 2013; 20:160-5

⁶ Scoazec JY, Couvelard A. Tumeurs neuroendocrines du tube digestif et du pancréas : ce que le pathologiste doit savoir et doit faire en 2014. Ann Pathol. 2014;34:40-50

⁷ Thésaurus national cancérologie digestive. Chapitre 11 : Tumeurs neuroendocrines digestives. Dernière mise à jour : 30/06/2014. <http://www.tncd.org/>

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Aucun autre médicament ne dispose d'une AMM dans l'ensemble du libellé de cette nouvelle indication. Toutefois, certains médicaments sont recommandés et utilisés dans ces indications :

► Tumeurs non progressives :

- simple surveillance ;
- ou analogues de la somatostatine à dose antitumorale (SANDOSTATINE LP, octréotide)

► Tumeurs progressives :

- chimiothérapie : dacarbazine + 5FU ou témozolomide + capécitabine ;
- thérapies ciblées (AFINITOR, évérolimus ou SUTENT sunitinib) si échec ou contre-indication à la chimiothérapie (uniquement TNE pancréatique).

En cas de tumeur fonctionnelle, un traitement symptomatique par analogue de la somatostatine doit être initié que la tumeur soit progressive ou non.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
SANDOSTATINE LP (octréotide) <i>Novartis Pharma S.A.S</i>	Traitement des patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées de l'intestin moyen ou de localisation primitive inconnue lorsque les sites primitifs ne correspondant pas à l'intestin moyen ont été exclus.	SANDOSTATINE LP n'a pas été évaluée par la Commission dans cette indication.			Non
AFINITOR (everolimus) <i>Novartis Pharma S.A.S</i>	Traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte	28/03/2012	Important	« AFINITOR apporte une ASMR mineure (niveau IV) en termes d'efficacité dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de tumeurs neuroendocrines avancées d'origine pancréatique. »	Oui 100%
SUTENT (sunitinib) <i>Pfizer</i>	Traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte. L'expérience du traitement par SUTENT en première ligne est limitée.	21/09/2011	Modéré	« Compte tenu des données cliniques disponibles reposant sur une étude pivot présentant des insuffisances méthodologiques, la Commission de la transparence considère que SUTENT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la prise en charge des tumeurs neuroendocrines du pancréas, non résécables ou métastatiques bien différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte. »	Oui 100%

06.2 Autres technologies de santé

- embolisation ou la chimioembolisation (TNE d'origine non pancréatique en particulier) ;
- radiothérapie.

Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE		
	Date	Indication	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte	
Allemagne	Oui (entre mars et mai 2015)	Traitement des TNE gastro-entéropancréatiques non résécables de l'adulte, localement avancées ou métastatiques, de grade 1 ou de grade 2 avec un index Ki67 ≤ 10%, ayant pour origine l'intestin moyen, le pancréas, ou d'origine inconnue après exclusion d'un site primitif au niveau de l'intestin postérieur.	Oui (entre mars et mai 2015)	Celle de l'AMM	
Autriche					
Belgique					
Hongrie					
Irlande					
Lituanie					
Luxembourg					
Pays-Bas					
Portugal					
Royaume-Uni					
Estonie					
Suède					
Slovénie	Oui (05/10/2015)		Oui (octobre 2015)		
Danemark	Oui (01/07/2015)		Oui (juillet 2015)		
Norvège	Oui (entre mars et avril 2015)		Oui (septembre 2015)	TNE de l'intestin moyen, du pancréas et d'origine inconnue	
Pologne			Oui (avril 2015)	Dans les TNE de l'intestin moyen et du pancréas : remboursement automatique. La prise en charge des TNE d'origine inconnue est en cours d'évaluation	
Espagne			Evaluation en cours	-	
Finlande					
Lettonie					
République Tchèque					
Slovaquie					
Roumanie		Oui (10/06/2015)			
Italie		En cours d'évaluation		-	-
Grèce				-	-
Ukraine	Oui (21/09/2015)		Non	-	
Etats-Unis	Oui (16/12/2014)	Traitement des TNE gastro-entéropancréatiques localement avancées ou métastatiques, non résécables, bien ou modérément différenciées, dans le but d'améliorer la survie sans progression.	Sans objet	-	

Australie	Oui (13/07/2015)	Traitement TNE gastro-entéropancréatiques chez l'adulte avec des tumeurs non résécables localement avancés ou métastatiques.	Sans objet	-
Canada	Oui (28/09/2015)	Traitement des TNE entéropancréatiques chez les patients de grade 1 ou de grade 2 (équivalent à un index Ki67 < 10%) non résécables, localement avancées ou métastatiques pour retarder la progression.	Sans objet	-

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

A l'appui de cette demande, le laboratoire a fourni une étude de phase III comparative versus placebo, randomisée, double aveugle, détaillée ci-dessous :

	Etude CLARINET (Caplin ME et al. ⁸)
Objectif principal de l'étude	Analyser l'efficacité du lanréotide en termes de survie sans progression chez des patients adultes atteints d'une TNE entéro-pancréatiques non fonctionnelles bien ou moyennement différenciée.
Méthode	Etude de phase III randomisée, double aveugle, comparative versus placebo.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - adulte (≥ 18 ans) ; - tumeur endocrine confirmée histologiquement ; - TNE métastatique et/ou localement avancée non résécable, ou refus du patient de prise en charge chirurgicale (documenté) ; - tumeur mesurable selon les critères RECIST ; - TNE entéro-pancréatique non fonctionnelle d'origine inconnue ou ayant pour origine le pancréas, l'intestin moyen ou l'intestin postérieur, ou gastrinome contrôlé de manière adéquate par des IPP (stable 4 mois avant l'inclusion) ; - tumeur bien ou moyennement différenciée ; - Ki67 ≤ 10% ; - score de performance OMS ≤ 2.
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - traitement par interféron, chemoembolisation ou chimiothérapie dans les 6 mois précédant l'inclusion dans l'essai ; - traitement antérieur par radionucléide ; - traitement antérieur par un analogue de la somatostatine (sauf si traitement de moins de 15 jours, 6 mois minimum avant l'inclusion). - chirurgie majeure en lien avec la TNE dans les 3 mois précédant l'inclusion ; - néoplasie endocrinienne multiple.
Groupes de traitement	<p><u>Groupe lanréotide</u>: 1 injection en sous-cutanée de lanréotide LP 120 mg tous les 28 jours pendant 96 semaines sans ajustement de doses.</p> <p><u>Groupe placebo</u> : 1 injection SC de chlorure de sodium 0,9% mg tous les 28 jours pendant 96 semaines sans ajustement de doses.</p> <p>La randomisation a été stratifiée sur la présence ou absence de progression tumorale à l'inclusion et sur les thérapies reçues ou non au préalable.</p>
Déroulement de l'étude	<p><u>phase de sélection</u> : durée maximum de 24 semaines pendant laquelle la progression tumorale était définie ;</p> <p><u>phase de traitement</u> : durée de 96 semaines ;</p>

⁸ Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2014 ;371:224-33.

	phase d'extension : les patients avaient la possibilité de poursuivre le traitement en ouvert (toujours en cours)
Critère de jugement principal	Survie sans progression (SSP) définie comme le temps jusqu'à progression de la maladie (évalué en aveugle par un comité radiologique indépendant) ou décès après la randomisation.
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - pourcentage de patients vivants et sans progression tumorale à S48 et S96 ; - survie globale (critère issu d'un amendement au protocole)⁹ ; - qualité de vie évaluée par 2 questionnaires (EORTC QLQ-C30 et QLQ-GI.NET21) ; - tolérance.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Partant de l'hypothèse que le pourcentage de progression tumorale ou de décès à 2 ans serait de 80% dans le groupe placebo et de 60% dans le groupe lanréotide, le recrutement de 100 patients par groupe était nécessaire pour détecter cette différence avec une puissance de 90% au risque d'erreur 5%.
Analyse statistique	L'analyse de critères de jugement a été réalisée sur la population ITT. La survie sans progression (critère principal) a été estimée en utilisant le test du log rank ajusté sur les facteurs de stratification à partir d'un modèle de Kaplan-Meier.

RESULTATS :

1) Caractéristiques des patients

Un total de 204 patients a été inclus dans cette étude : 101 dans le groupe lanréotide et 103 dans le groupe placebo. A l'inclusion, les caractéristiques démographiques des patients étaient comparables entre les deux groupes de traitement. L'âge moyen était d'environ 63 ans et 52 % étaient des hommes. La majorité des patients avait une tumeur stable selon RECIST (96%), bien différenciée (99,5%), de grade 1 (69%) avec un index de prolifération Ki67 \leq 5% (72%). En revanche, les origines des TNE primitives n'étaient pas équilibrées entre les 2 groupes (cf. tableau 1) et le pourcentage de patients avec un envahissement hépatique compris entre 25 et 50% était plus élevé dans le groupe lanréotide (22,8%) que dans le groupe placebo (11,7%).

Tableau 1 : origines de la TNE primitive (population ITT)

Origine de la TNE primitive	Groupe lanréotide N= 101 n (%)	Groupe placebo N=103 n (%)
Pancréas	42 (41,6)	49 (47,6)
Intestin moyen	33 (32,7)	40 (38,8)
Intestin postérieur (côlon/rectum)	11 (10,9)	3 (2,9)
Origine inconnue	15 (14,9)	11 (10,7)

Environ 15% des patients avaient reçu une chimiothérapie et 39% avaient eu une chirurgie pour le traitement de leur maladie.

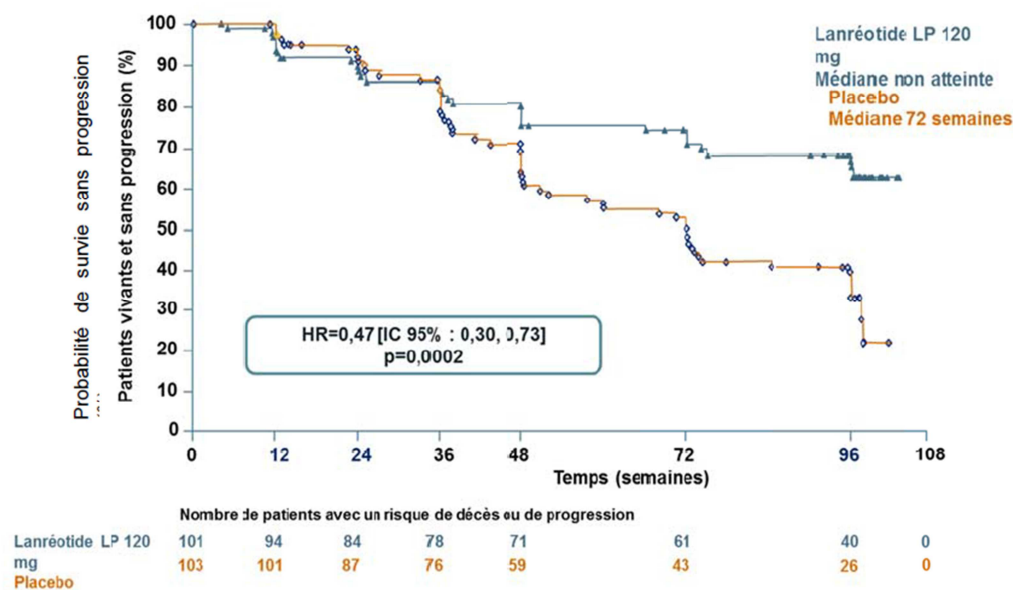
2) Critère principal de jugement : survie sans progression

La lanréotide a démontré sa supériorité versus placebo sur le critère principal de jugement : à S96 le temps médian jusqu'à progression tumorale ou décès n'avait pas été atteint dans le groupe lanréotide et était de 18 mois dans le groupe placebo : HR = 0,47 IC95% = [0,30–0,73].

Trente-deux événements (30 progressions tumorales et 2 décès) ont été observés chez les 101 patients du groupe lanréotide contre 60 événements observés (58 progressions tumorales et 2 décès) sur les 103 patients du groupe placebo (cf. figure 1).

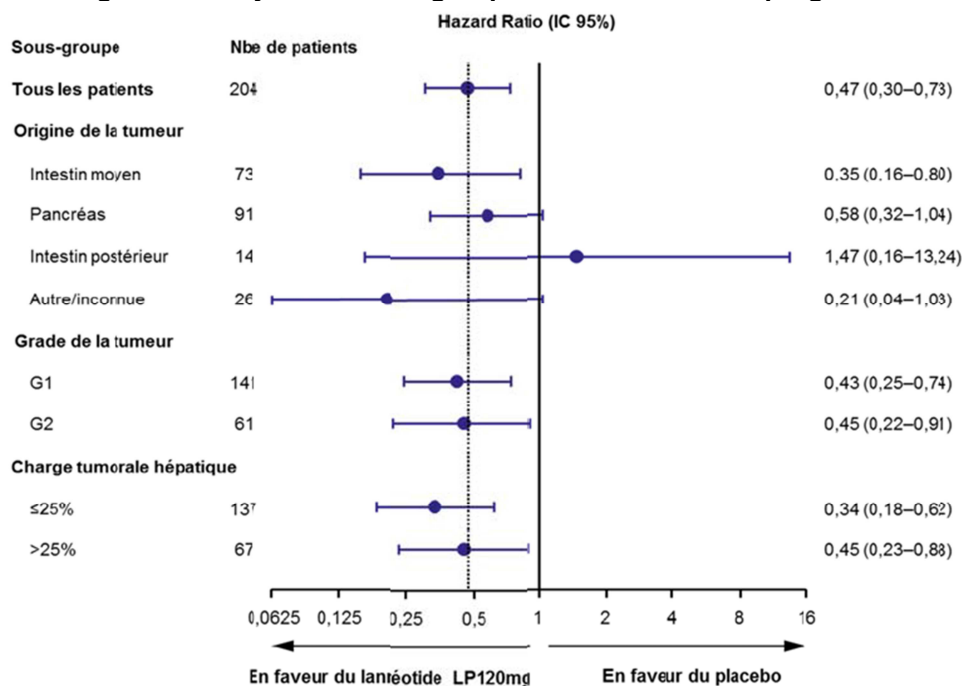
⁹ Amendement n°6 du 11 février 2011 effectué à la demande de la FDA, 189 patients avaient déjà été randomisés à cette date (soit près de 95% de l'effectif prévu).

Figure 1 : critère de jugement principal : survie sans progression (population ITT)



Les résultats de l'analyse PP sur 197 patients (non détaillés dans cet avis) sont concordants avec ceux de l'analyse en ITT, confortant ainsi la portée des conclusions sur ce critère. Des analyses en sous-groupe ont été effectuées sur les facteurs de stratifications. Les résultats de ces analyses suggèrent des hétérogénéités selon l'origine de la tumeur primitive (cf. figure 2).

Figure 2 : analyses en sous-groupes de la survie sans progression



3) Critères de jugements secondaires

Pourcentage de patients vivants et sans progression tumorale

A la fin de la semaine 96, le pourcentage de patients vivants et sans progression tumorale constatée a été significativement plus élevé dans le groupe lanréotide que dans le groupe placebo (52,5% versus 25,2%, OR = 3,27, IC95% = [1,81 ; 5,92], cf. tableau 2).

Tableau 2 : pourcentage de patients vivants et sans progression tumorale

	Groupe lanréotide N=101 n (%)	Groupe placebo N=103 n (%)	OR [IC 95%]
Semaine 48	67 (66,3)	50 (48,5)	2,11 [1,19 ; 3,76]
Semaine 96	53 (52,5)	26 (25,2)	3,27 [1,81 ; 5,92]

Survie globale :

Aucune différence en termes de survie globale n'a été mise en évidence entre les deux groupes de traitement : HR = 1,05, IC95% = [0,55 ; 2,03]. A titre informatif, 2 patients dans chaque groupe sont décédés pendant les 96 semaines de randomisation. Lors de la dernière analyse, après la levée de l'aveugle, 19 patients du groupe lanréotide et 17 du groupe placebo étaient décédés.

Qualité de vie :

La qualité de vie, évaluée selon le questionnaire EORTC QLQ-C30, n'a pas différée entre les deux groupes : elle a été améliorée de $5,18 \pm 3,73$ points dans le groupe lanréotide et de $4,87 \pm 3,7$ points dans le groupe placebo. La différence entre les deux groupes (0,31) n'est pas significative (IC 95% = [-5,73 ; 5,10]).

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues de l'étude randomisée, double aveugle, comparative versus placebo (CLARINET)

L'analyse des données de tolérance issue de l'étude CLARINET a été réalisée sur l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une injection du traitement de l'étude (lanréotide ou placebo).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été comparable entre les deux groupes (89% dans le groupe lanréotide versus 91% dans le groupe placebo). Le nombre d'arrêts de traitement en raison d'un EI et le nombre d'EI ayant entraîné le décès ont été également comparables entre les deux groupes. Toutefois, le pourcentage de patients ayant eu au moins 1 EI grave a été plus élevé dans le groupe placebo (31,1%) que dans le groupe lanréotide (25%) (cf. tableau 3 pour l'ensemble de ces données).

Tableau 3 : données de tolérance de l'étude CLARINET

	Groupe lanréotide N=101	Groupe placebo N=103
Au moins 1 EI, n (%)	89 (88)	93 (90)
Au moins 1 EI grave, n (%)	25 (25)	32 (31)
Arrêt prématuré de traitement en raison d'un EI, n (%)	3 (3)	3 (3)
EI ayant entraîné le décès, n (%)	2 (2)	2 (2)

Les EI les plus fréquemment observés (>10%) pendant l'étude sont rapportés dans le tableau 4 ci-dessous :

Tableau 4 : données de tolérance de l'étude CLARINET : EI les plus fréquents (≥10%)

	Groupe lanréotide (n=101)	Groupe placebo (n=103)
Troubles gastro-intestinaux, n (%)	68 (67,3)	65 (63,1)
Diarrhée	35 (34,7)	36 (35)
Douleurs abdominales	24 (23,8)	17 (16,5)
Vomissements	19 (18,8)	9 (8,7)
Nausées	14 (13,9)	14 (13,6)
Constipation	12 (11,9)	13 (12,6)
Flatulence	12 (11,9)	9 (8,7)

Infections et infestations, n (%)	41 (40,6)	46 (44,7)
Nasopharyngite	9 (8,9)	16 (15,5)
Troubles généraux et anomalie du site d'administration, n (%)	36 (35,6)	43 (41,7)
Fatigue	10 (9,9)	15 (14,6)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif, n (%)	34 (33,7)	24 (23,3)
Douleurs dorsales	12 (11,9)	11 (10,7)
Affections du système nerveux, n (%)	32 (31,7)	19 (18,4)
Migraine	16 (15,8)	11 (10,7)
Troubles vasculaires, n (%)	24 (23,8)	18 (17,5)
Hypertension	13 (12,9)	5 (4,9)
Troubles hépatiques, n (%)	20 (19,8)	10 (9,7)
Lithiase biliaire	14 (13,9)	7 (6,8)

Ces données correspondent au profil de tolérance connu dans les autres indications de cette spécialité.

8.2.2 Données issues du RCP

Les EI les plus souvent observés (>1/100) pendant un traitement par SOMATULINE LP d'après le RCP sont rapportés dans le tableau 5 ci-dessous :

Tableau 5 : données du RCP

El très fréquent (≥ 1/10)	Diarrhée, selles molles, douleurs abdominales, Lithiase biliaire
El fréquent (≥1/100 à <1/10)	Hypoglycémie, appétit diminué, hyperglycémie, diabète, Sensations, vertigineuses, céphalées, léthargie, Bradycardie sinusale, Nausées, vomissements, constipation, flatulence, distension abdominale, inconfort abdominal, dyspepsie, stéatorrhée dilatation biliaire, Douleurs musculosquelettiques, myalgie, Alopecie, hypotrichose, Asthénie, fatigue, réactions au point d'injection (douleur, induration, nodule, prurit) Elévation des ALAT, anomalies des ASAT et des ALAT, élévation de la bilirubinémie, élévation de la glycémie*, élévation de l'hémoglobine glycosylée, perte de poids, enzymes pancréatiques diminuées

08.3 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du lanréotide dans cette extension d'indication repose sur une étude de phase III randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo réalisée chez 204 patients atteints d'une TNE gastro-entéro-pancréatique non résécable et non fonctionnelle. A l'inclusion, la majorité des patients avait une tumeur non progressive (96%), bien différenciée (99,5%), de grade 1 (69%) avec un index de prolifération Ki67 ≤ 5% (72%). La tumeur primitive avait pour origine le pancréas (45% des patients), l'intestin (36%), le côlon/rectum (7%) ou était inconnue dans 13% des cas. La comparaison au placebo semble acceptable dans la mesure où une large majorité des patients relevaient d'une simple surveillance thérapeutique.

Le lanréotide a démontré sa supériorité versus placebo sur le critère principal de jugement : à la fin de la semaine 96, le temps médian jusqu'à progression tumorale ou décès n'avait pas été atteint dans le groupe lanréotide et était de 18 mois dans le groupe placebo : HR = 0,47 IC95% = [0,30 ; 0,73].

S'appuyant sur les résultats d'analyses en sous-groupe du critère de jugement principal selon le site primitif de la tumeur, l'AMM a exclu les localisations tumorales primitives de l'intestin postérieur (côlon/rectum).

Concernant les critères secondaires de jugement, la supériorité du lanréotide versus placebo a été retrouvée sur le pourcentage de patients en vie et sans progression constatée à 96 semaines : 52,5% versus 25,2% HR=3,27 IC 95% = [1,81 ; 5,92]. En revanche, aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes en termes de survie globale (HR = 1,05, IC95% = [0,55 ; 2,03]). La qualité de vie n'a pas été altérée dans le groupe lanréotide par rapport au groupe placebo (différence non significative de 0,31 points sur l'échelle EORTC QLQ-C30, IC 95% = [-5,73 ; 5,10]).

Le profil de tolérance ne semble pas être différent de celui déjà connu dans les autres indications de SOMATULINE LP 120 mg. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les troubles gastro-intestinaux (diarrhée et douleurs abdominales), la lithiase biliaire (souvent asymptomatique) et les réactions au site d'injection.

En conclusion, l'utilisation du lanréotide à dose antitumorale à un stade de la maladie où l'abstention thérapeutique peut être préconisée a démontré un bénéfice en survie sans progression sans altération de la qualité de vie mais sans gain en survie globale. Cette étude n'ayant inclus que des patients atteints d'une maladie non fonctionnelle et largement non progressive (96%), la transposabilité des données aux patients atteints d'une pathologie fonctionnelle et/ou progressive ne peut être présumée.

L'utilisation des analogues de la somatostatine à dose antitumorale fait toutefois l'objet de recommandations^{2 4 7} dans le traitement des TNE digestives non résécables en alternative à la simple surveillance pour les tumeurs non progressives. Par ailleurs, il est retrouvé dans la littérature d'autres études de plus faible qualité méthodologique ayant évaluées les analogues de la somatostatine à dose antitumorale. Ces études suggèrent elles aussi un gain en termes de survie sans progression sans bénéfice en survie globale^{10,11,12}.

Aucune donnée ne permet de différencier à ce jour les différents analogues de la somatostatine.

08.4 Programme d'études

Néant.

¹⁰ Palazzo M, Lombard-Bohas C, Cadiot G, et al. Ki67 proliferation index, hepatic tumor load, and pretreatment tumor growth predict the antitumoral efficacy of lanreotide in patients with malignant digestive neuroendocrine tumors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:232-8.

¹¹ Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:4656-63.

¹² Martín-Richard M, Massutí B, Pineda E, et al. Antiproliferative effects of lanreotide autogel in patients with progressive, well-differentiated neuroendocrine tumours: a Spanish, multicentre, open-label, single arm phase II study. *BMC Cancer* 2013;13:427.

La résection chirurgicale est le seul traitement curatif des TNE gastro-entéro-pancréatiques. Lorsque celle-ci est impossible, plusieurs traitements peuvent être préconisés selon les caractéristiques de la tumeur :

Pour les TNE non résécables et non progressives avec un envahissement hépatique < 25-50% et sans métastase osseuse, la surveillance thérapeutique ou un traitement par analogue de la somatostatine à dose antitumorale sont recommandés.

Pour les TNE non résécables progressives, la stratégie thérapeutique diffère selon l'origine primitive de la tumeur :

- lorsque l'origine est pancréatique, la chimiothérapie est indiquée en 1^{ère} intention. En cas d'échec de celle-ci ou de contre-indications, les thérapies ciblées (évérolimus ou sunitinib) ou la chimioembolisation sont recommandées.
- lorsque l'origine est autre que pancréatique la chimioembolisation est un des traitements de première intention. La chimiothérapie, l'interféron ou l'évérolimus figurent parmi les options thérapeutiques.

En cas de tumeur fonctionnelle, quelle que soit son origine, un traitement symptomatique par analogue de la somatostatine doit être instauré que la tumeur soit progressive ou non.

Place du lanréotide dans la stratégie thérapeutique :

Le lanréotide peut être utilisé en première intention en alternative à la simple surveillance dans la prise en charge des patients atteint d'une TNE gastro-entéro-pancréatique non résécable et non progressive. En revanche, lorsque la tumeur est progressive, le lanrotide à dose antitumorale n'a pas fait preuve de son efficacité dans la stratégie thérapeutique.

La place du lanréotide comme traitement symptomatique des tumeurs fonctionnelles reste elle bien établie.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les tumeurs neuroendocrines sont des affections graves qui engagent le pronostic vital.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première intention.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▮ Intérêt de santé publique :

Les TNE gastro-entéro-pancréatiques sont des maladies graves. Toutefois, le poids sur la santé publique représenté par les TNE gastro-entéro-pancréatiques non résécables, localement avancées ou métastatiques et bien différenciées est faible du fait du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2014-2019, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Au vu des résultats disponibles de la seule étude de phase III en double aveugle versus placebo (montrant un bénéfice à 96 semaines de SOMATULINE en termes de survie sans progression sans amélioration de la survie globale et une absence d'altération de la qualité de vie) l'impact théorique qui pourrait être attendu de SOMATULINE en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie est difficilement quantifiable.

La transposabilité des résultats de l'étude pivot à la pratique clinique n'est pas assurée dans la population des patients avec une tumeur progressive (4% des patients inclus).

Il n'y a pas de donnée permettant d'évaluer l'impact de SOMATULINE sur l'organisation du système de santé.

Il est difficile de présumer que la spécialité SOMATULINE puisse être en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour SOMATULINE dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SOMATULINE LP 120 mg est important dans le traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques non résécables et non progressives, localement avancées ou métastatiques, de grade 1 ou de grade 2 avec un index KI $67 \leq 10$ %, ayant pour origine l'intestin moyen, le pancréas, ou d'origine inconnue après exclusion d'un site primitif au niveau de l'intestin postérieur.

En raison du trop faible effectif de patients atteints d'une TNE progressive dans l'étude et du manque de pertinence du comparateur dans ces situations, la Commission considère que le service médical rendu par SOMATULINE LP 120 mg est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale lorsque ces tumeurs sont progressives.

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 le traitement des TNE gastro-entéro-pancréatiques non résécables et non progressives de l'adulte, localement avancées ou métastatiques, de grade 1 ou de grade 2 avec un index KI $67 \leq 10$ %, ayant pour origine l'intestin moyen, le pancréas, ou d'origine inconnue après exclusion d'un site primitif au niveau de l'intestin postérieur et à la posologie de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable 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 le traitement des TNE gastro-entéropancréatiques non résécables et progressives de l'adulte, localement avancées ou métastatiques, de grade 1 ou de grade 2 avec un index KI 67 $\leq 10\%$, ayant pour origine l'intestin moyen, le pancréas, ou d'origine inconnue après exclusion d'un site primitif au niveau de l'intestin postérieur et à la posologie de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Considérant le bénéfice démontré en termes de survie sans progression mais l'absence de gain en survie globale à un stade de la maladie où l'abstention thérapeutique peut être préconisée, la Commission considère que SOMATULINE LP 120 mg n'apporte pas d'amélioration sur service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes atteints de TNE gastro-entéropancréatiques non résécables et non progressives, localement avancées ou métastatiques.

010.3 Population cible

La population cible de SOMATULINE LP 120 mg est celle des adultes atteints d'une tumeur neuroendocrine gastro-entéro-pancréatique non résécable, localement avancée ou métastatique, de grade 1 ou de grade 2 avec un index Ki67 $\leq 10\%$, ayant pour origine l'intestin moyen, le pancréas, ou d'origine inconnue après exclusion d'un site primitif au niveau de l'intestin postérieur :

- l'incidence des tumeurs neuroendocrines est d'environ 5,25/100 000/an², dont environ 30% sont des tumeurs d'origine pulmonaire¹³. L'incidence des TNE d'origine digestive est donc d'environ 3,67/100 000/an, soit environ 2 434 nouveaux cas par an en France ;
- le pourcentage de patients avec une maladie non résécable au diagnostic serait de 50%¹⁴ soit environ 1 217 nouveaux cas par an ;
- environ 85% des TNE digestives seraient bien différenciées (grade 1 ou 2)⁵, soit environ 1 035 nouveaux cas par an ;
- environ 80% des TNE digestives ont pour origine le pancréas, l'intestin moyen ou sont d'une origine inconnue⁵ soit environ 828 nouveaux cas par an ;
- la tumeur serait non progressive et non fonctionnelle dans 60 à 80% des cas⁵ soit entre 496 et 662 nouveaux cas par an ;
- il n'existe pas de données permettant d'estimer correctement le pourcentage des patients avec une tumeur à index Ki67 $>10\%$. Toutefois d'après les données de la littérature, on peut considérer que ce pourcentage est négligeable.

Au total, la population cible de SOMATULINE LP 120 mg dans cette nouvelle indication est au maximum de 670 nouveaux patients par an.

¹³ Yao JC et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol 2008;26:3063–72

¹⁴ Lepage C. et al. European disparities in malignant digestive endocrine tumours survival. Int J Cancer 2010 ; 126: 2928-34

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.