



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 décembre 2015

lanréotide

SOMATULINE L.P. 30 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (IM) à libération prolongée

B/1 flacon de poudre + 2 ml de solvant (CIP : 34009 337 352 3 4)

SOMATULINE L.P. 60 mg, solution injectable à libération prolongée en seringue préremplie

B/1 (CIP : 34009 357 287 2 2)

SOMATULINE L.P. 90 mg, solution injectable à libération prolongée en seringue préremplie

B/1 (CIP : 34009 357 288 9 0)

SOMATULINE L.P. 120 mg, solution injectable à libération prolongée en seringue préremplie

B/1 (CIP : 34009 357 289 5 1)

Laboratoire IPSEN PHARMA

Code ATC	H01CB03 (somatostatine et analogues)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	SOMATULINE L.P. 30 mg - « 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 des tumeurs carcinoïdes ; - Traitement des adénomes thyroïdaires primitifs responsables d'une hyperthyroïdie : en préparation ou en complément de la chirurgie et/ou de la radiothérapie, ou lorsque ces thérapeutiques ne sont pas appropriées. »

	<p>SOMATULINE L.P. 60 mg, L.P. 90 mg, L.P. 120 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> - « 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 »
--	--

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : SOMATULINE L.P. 30 mg : 16 /05/1994 SOMATULINE L.P. 60 mg, 90 mg et 120 mg : 24/07/2001. Rectificatifs : SOMATULINE L.P. 30 mg : 13/01/2015 SOMATULINE L.P. 60 mg, 90 mg et 120 mg : 26/03/2015 et 01/07/2015 (cf. tableau face/face en annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Prescription initiale hospitalière annuelle.
Classification ATC	2013 H Hormone systémiques, hormones sexuelles exclues H01 Hormone hypophysaires, hypotalamiques et analogues H01C Hormones hypotalamiques H01CB Somatostatine et analogues H01CB03 lanréotide

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 19/03/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 5 janvier 2011, la Commission a considéré que le SMR de SOMATULINE restait important dans les indications de l'AMM.

Le 01/07/2015, les spécialités SOMATULINE L.P. 60 mg, 90 mg, et 120 mg ont obtenu une extension d'indication dans le « traitement des tumeurs neuroendocrines 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'intestion postérieur ». L'examen de SOMATULINE dans cette nouvelle indication, fera l'objet d'un avis séparé.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

SOMATULINE L.P. 30 mg

- « - **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 des tumeurs carcinoïdes ;**
- **Traitement des adénomes thyroïdiques primitifs responsables d'une hyperthyroïdie, en préparation ou en complément de la chirurgie et/ou de la radiothérapie, ou lorsque ces thérapeutiques ne sont pas appropriées. »**

SOMATULINE L.P. 60 mg, L.P. 90 mg, L.P. 120 mg

- « - **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 gastro-entéro-pancréatiques 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Traitement de l'acromégalie

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées :

- une étude clinique non comparative dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité d'une injection SC de lanréotide 120mg tous les 28 jours, en termes de réduction du volume tumoral chez des patients atteints d'une acromégalie secondaire à un macroadénome hypophysaire¹ ;
- une étude clinique randomisée dont l'objectif a été de comparer l'efficacité du lanréotide LP 90 mg et de l'octréotide LP 20 mg chez des patients atteints d'acromégalie non contrôlée après une chirurgie (analyse rétrospective)² ;
- deux études cliniques non comparatives dont les objectifs ont été d'évaluer l'efficacité lanréotide LP 120 mg administrés selon différents schémas thérapeutiques chez des patients atteints d'acromégalie préalablement contrôlés sous octréotide LP^{3 4}.

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

4.1.2 Autres indications

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée clinique d'efficacité dans les autres indications de l'AMM.

¹ Caron PJ et al. Tumor shrinkage with lanreotide autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 1282-90

² Tutuncu Y et al. Comparison of octreotide LAR and lanreotide autogel as post-operative medical treatment in acromegaly. Pituitary 2012; 15: 398-404

³ Schopohl J et al. Efficacy and acceptability of lanreotide autogel 120 mg at different dose intervals in patients previously treated with octreotide LAR. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2011; 119: 156-62

⁴ Neggers S et al. Lanreotide autogel 120 mg at extended dosing intervals in patients with acromegaly biochemically controlled with octreotide LAR: the LEAD study. Eur J Endocrinol 2015; 173: 313-23

04.2 Tolérance/Effets indésirables

- Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/06/2011 au 31/05/2014).
- Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant notamment la rubrique « effets indésirables » (cf. tableaux face/face en annexe).
- Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette/ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2015), SOMATULINE a fait l'objet de 1 196 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'acromégalie^{5 6}, les tumeurs carcinoïdes^{7 8} et les adénomes thyroïdiques⁹ et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 05/01/2011, la place de SOMATULINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁵ Katznelson L et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 3933-51

⁶ Giustina A et al. A consensus on the medical treatment of acromegaly. Nat Rev Endocrinol 2014; 10: 243-8

⁷ Pavel M et al. 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: 157-173.

⁸ Oberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, et al. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 (Supplement 7): vii 124-vii130.

⁹ Caron P. Adénomes hypophysaires à TSH ou adénomes thyroïdiques. Presse Med 2009; 38: 107-111.

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 5 janvier 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Traitement de l'acromégalie

- ▮ Cette affection engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/sécurité de ces spécialités dans cette indication est moyen.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que :

- le service médical rendu par SOMATULINE LP 30 mg, 60 mg 90 mg et 120 mg reste important dans le 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 ;
- le service médical rendu par SOMATULINE LP 60 mg 90 mg et 120 mg reste important dans le traitement des symptômes cliniques au cours de l'acromégalie.

5.1.2 Traitement des symptômes cliniques des tumeurs carcinoïdes

- ▮ Cette affection engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/sécurité de ces spécialités dans cette indication est important.
- ▮ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SOMATULINE LP 30 mg, 60 mg 90 mg et 120 mg reste important dans le traitement des symptômes cliniques des tumeurs carcinoïdes.

5.1.3 Traitement des adénomes thyroïdiens primitifs

- ▮ Cette affection engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de spécialité dans cette indication est moyen.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de deuxième intention.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SOMATULINE LP 30 mg reste important dans le traitement des adénomes thyroïdiens primitifs responsables d'une hyperthyroïdie : en préparation ou en complément de la chirurgie et/ou de la radiothérapie, ou lorsque ces thérapeutiques ne sont pas appropriées.

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 leur AMM.

Pour rappel, l'extension d'indication dans le traitement des tumeurs neuroendocrines 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, fera l'objet d'une évaluation dans un avis séparé.

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

► **Conditionnements**

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

06 ANNEXE

Les ajouts sont identifiés en caractères **surlignés** et les suppressions en caractères **barrés**. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau.

Rubriques	Ancien RCP SOMATULINE LP 60 90 et 120 mg	Nouvel RCP SOMATULINE LP 60 90 et 120 mg
4.1 Indications thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<ul style="list-style-type: none"> - 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).
4.2 Posologie et mode d'administration	<p>SOMATULINE L.P., solution injectable à libération prolongée, existe sous 3 dosages différents : 60 mg, 90 mg et 120 mg.</p> <p>Initiation du traitement [...] Dans le traitement des tumeurs carcinoïdes La dose initiale recommandée est de 90 mg tous les 28 jours (4 semaines) pendant 2 mois.</p> <p>Adaptation du traitement [...] Dans le traitement des tumeurs carcinoïdes [...]</p>	<p>SOMATULINE L.P., solution injectable à libération prolongée, existe sous 3 dosages différents : 60 mg, 90 mg et 120 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acromégalie et traitement des symptômes cliniques des tumeurs carcinoïdes <p>Initiation du traitement [...] Dans le traitement des symptômes cliniques des tumeurs carcinoïdes La dose initiale recommandée est de 90 mg tous les 28 jours (4 semaines) pendant 2 mois.</p> <p>Adaptation du traitement [...] Dans le traitement des symptômes cliniques des tumeurs carcinoïdes [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement des tumeurs neuroendocrines 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 <p>La dose recommandée est de 1 injection de SOMATULINE LP 120 mg tous les 28 jours. Le traitement doit être poursuivi pendant la durée nécessaire pour assurer le contrôle tumoral.</p>

	<p>Mode d'administration</p> <p>La solution doit être injectée par voie sous-cutanée profonde dans le quadrant supéroexterne de la fesse.</p> <p>L'injection est pratiquée par un professionnel de santé. Toutefois, pour les patients recevant une dose stable de Somatuline LP, le produit peut être administré soit par le patient, soit par une personne de son entourage après une formation appropriée par un professionnel de santé.</p>	<p>[...]</p> <p>Mode d'administration</p> <p>La solution doit être injectée par voie sous-cutanée profonde dans le quadrant supéroexterne de la fesse.</p> <p>L'injection est pratiquée par un professionnel de santé. Toutefois, pour chez les patients traités pour l'acromégalie ou pour les symptômes cliniques des tumeurs carcinoïdes et recevant une dose stable de Somatuline LP, le produit peut être administré soit par le patient, soit par une personne de son entourage après une formation appropriée par un professionnel de santé.</p>																																																															
4.3 Contre-indications	Hypersensibilité à la somatostatine ou aux peptides apparentés, ainsi qu'à l'un des excipients.	Hypersensibilité à la somatostatine ou aux peptides apparentés, ainsi qu'à l'un des excipients mentionnés en rubrique 6.1.																																																															
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	<p>[...]</p> <p>En cas de tumeurs carcinoïdes, le lanréotide ne doit pas être prescrit avant d'avoir éliminé la présence d'une tumeur intestinale obstructive.</p> <p>[...]</p>	<p>[...]</p> <p>/</p> <p>[...]</p>																																																															
4.8 Effets indésirables	<p>Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques lors du traitement de l'acromégalie par le lanréotide sont listés par classe-organe selon les fréquences suivantes : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1000 à <1/100).</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquents lors du traitement par lanréotide sont les troubles gastro-intestinaux (le plus souvent diarrhée et douleurs abdominales, habituellement légères à modérées et transitoires), la lithiase biliaire (souvent asymptomatique) et les réactions au site d'injection (douleur, nodule et induration).</p> <p>Le profil de tolérance observé dans les autres indications est similaire.</p> <table><tr><th>Système classe organe</th><th>Très fréquent (≥1/10)</th><th>Fréquent (≥1/100 à <1/10)</th><th>Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100)</th></tr><tr><td>Troubles du métabolisme et de la nutrition</td><td></td><td>Hypoglycémie,</td><td></td></tr><tr><td>Affections psychiatriques</td><td></td><td></td><td>Insomnie*</td></tr><tr><td>Affections du système nerveux</td><td></td><td>Sensations vertigineuses, céphalées</td><td></td></tr><tr><td>Affections cardiaques</td><td></td><td>Bradycardie sinusale*</td><td></td></tr><tr><td>Affections vasculaires</td><td></td><td></td><td>Bouffées de chaleur*</td></tr><tr><td>Affections gastro-intestinales</td><td>Diarrhées, selles molles*, douleurs abdominales</td><td>Nausées, vomissements, constipation, flatulence, distension abdominale,</td><td>Décoloration des selles*</td></tr></table>	Système classe organe	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100)	Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypoglycémie,		Affections psychiatriques			Insomnie*	Affections du système nerveux		Sensations vertigineuses, céphalées		Affections cardiaques		Bradycardie sinusale*		Affections vasculaires			Bouffées de chaleur*	Affections gastro-intestinales	Diarrhées, selles molles*, douleurs abdominales	Nausées, vomissements, constipation, flatulence, distension abdominale,	Décoloration des selles*	<p>Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques lors du traitement de l'acromégalie et des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques par le lanréotide sont listés par classe-organe selon les fréquences suivantes : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1000 à <1/100).</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquents lors du traitement par lanréotide sont les troubles gastro-intestinaux (le plus souvent diarrhée et douleurs abdominales, habituellement légères à modérées et transitoires), la lithiase biliaire (souvent asymptomatique) et les réactions au site d'injection (douleur, nodule et induration).</p> <p>Le profil de tolérance observé est similaire dans les toutes les indications.</p> <table><tr><th>Système classe organe</th><th>Très fréquent (≥1/10)</th><th>Fréquent (≥1/100 à <1/10)</th><th>Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100)</th><th>Expérience post-commercialisation</th></tr><tr><td>Troubles du métabolisme et de la nutrition</td><td></td><td>Hypoglycémie, appétit diminué**, hyperglycémie, diabète</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Affections psychiatriques</td><td></td><td></td><td>Insomnie*</td><td></td></tr><tr><td>Affections du système nerveux</td><td></td><td>Sensations vertigineuses, céphalées, léthargie**</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Affections cardiaques</td><td></td><td>Bradycardie sinusale*</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Affections vasculaires</td><td></td><td></td><td>Bouffées de chaleur*</td><td></td></tr><tr><td>Affections gastro-intestinales</td><td>Diarrhées, selles molles*,</td><td>Nausées, vomissements, constipation.</td><td>Décoloration des selles*</td><td>pancréatite</td></tr></table>	Système classe organe	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100)	Expérience post-commercialisation	Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypoglycémie, appétit diminué**, hyperglycémie, diabète			Affections psychiatriques			Insomnie*		Affections du système nerveux		Sensations vertigineuses, céphalées, léthargie**			Affections cardiaques		Bradycardie sinusale*			Affections vasculaires			Bouffées de chaleur*		Affections gastro-intestinales	Diarrhées, selles molles*,	Nausées, vomissements, constipation.	Décoloration des selles*	pancréatite
Système classe organe	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100)																																																														
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypoglycémie,																																																															
Affections psychiatriques			Insomnie*																																																														
Affections du système nerveux		Sensations vertigineuses, céphalées																																																															
Affections cardiaques		Bradycardie sinusale*																																																															
Affections vasculaires			Bouffées de chaleur*																																																														
Affections gastro-intestinales	Diarrhées, selles molles*, douleurs abdominales	Nausées, vomissements, constipation, flatulence, distension abdominale,	Décoloration des selles*																																																														
Système classe organe	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100)	Expérience post-commercialisation																																																													
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypoglycémie, appétit diminué**, hyperglycémie, diabète																																																															
Affections psychiatriques			Insomnie*																																																														
Affections du système nerveux		Sensations vertigineuses, céphalées, léthargie**																																																															
Affections cardiaques		Bradycardie sinusale*																																																															
Affections vasculaires			Bouffées de chaleur*																																																														
Affections gastro-intestinales	Diarrhées, selles molles*,	Nausées, vomissements, constipation.	Décoloration des selles*	pancréatite																																																													

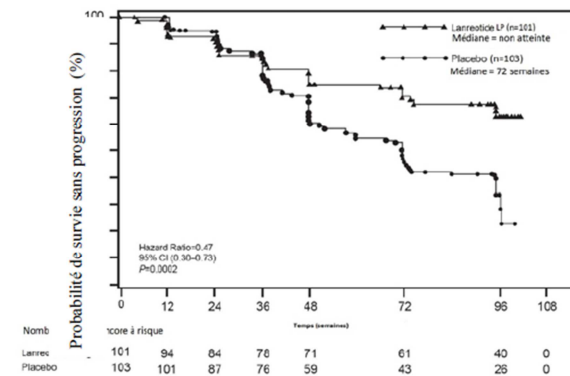
			inconfort abdominal, dyspepsie			douleurs abdo-minales	flatulence, distension abdominale, inconfort abdominal, dyspepsie, stéatorrhée**			
	Affections hépato-biliaires	Lithiase biliaire	Dilatation biliaire			Affections hépato-biliaires	Lithiase biliaire	Dilatation biliaire		
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Alopécies, hypotrichose*			Affection musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Douleurs musculo-squelettiques*, myalgies*		
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie, fatigue, réactions au point d'injection (douleur, induration, nodule, prurit)			Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Alopécies, hypotrichose*		
	Investigations		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	Elévation des ASAT*, élévation des phosphatases alcalines*, anomalies de la bilirubinémie*, diminution de la natrémie*		Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie, fatigue, réactions au point d'injection (douleur, induration, nodule, prurit)		
	Expérience post-commercialisation : Au cours de la commercialisation, il n'a pas été identifié d'autres risques en dehors de cas isolés de pancréatite.					Investigations		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, enzyme pancréatiques diminuées**	Elévation des ASAT*, élévation des phosphatases alcalines*, anomalies de la bilirubinémie*, diminution de la natrémie*	
						Affection du système immunitaire			Réactions allergiques (incluant angio, œdème, anaphylaxie, hypersensibilité)	
	* sur la base d'un ensemble d'études effectuées dans l'acromégalie ** sur la base d'un ensemble d'études effectuées dans les tumeurs neuroendocrines gastro-entéropancréatiques									

		<p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.</p>
5.1 Propriétés pharmacodynamiques	<p>Antihormone de croissance. Code ATC : H01C B03.</p> <p>Le lanréotide est un octapeptide analogue de la somatostatine naturelle. Comme la somatostatine, le lanréotide est un inhibiteur de différentes fonctions endocrines, neuro-endocrines, exocrines et paracrines. Il présente une forte affinité pour les récepteurs à la somatostatine humaine (SSTR) 2 et 5, et une affinité faible sur les SSTR 1, 3 et 4. L'inhibition de l'hormone de croissance s'expliquerait principalement par cette activité au niveau des récepteurs SSTR 2 et 5.</p> <p>Sa sélectivité marquée vis-à-vis de la sécrétion de l'hormone de croissance par rapport à celle de l'insuline en fait un produit adapté au traitement de l'acromégalie.</p> <p>Comme la somatostatine, le lanréotide a une action anti-sécrétoire exocrine générale. Il inhibe la sécrétion basale de motiline, de peptide inhibiteur gastrique et de polypeptide pancréatique, mais n'a pas d'action significative sur la sécrétion à jeun de sécrétine ou de gastrine. [...]</p>	<p>Antihormone de croissance. Code ATC : H01C B03.</p> <p>Le lanréotide est un octapeptide analogue de la somatostatine naturelle. Comme la somatostatine, le lanréotide est un inhibiteur de différentes fonctions endocrines, neuro-endocrines, exocrines et paracrines. Il présente une forte affinité pour les récepteurs à la somatostatine humaine (SSTR) 2 et 5, et une affinité faible sur les SSTR 1, 3 et 4. L'inhibition de l'hormone de croissance s'expliquerait principalement par cette activité au niveau des récepteurs SSTR 2 et 5. Le lanréotide est plus actif que la somatostatine naturelle et présente une durée d'action plus longue.</p> <p>Sa sélectivité marquée vis-à-vis de la sécrétion de l'hormone de croissance par rapport à celle de l'insuline en fait un produit adapté au traitement de l'acromégalie.</p> <p>Comme la somatostatine, le lanréotide a une action anti-sécrétoire exocrine générale. Il inhibe la sécrétion basale de motiline, de peptide inhibiteur gastrique et de polypeptide pancréatique, mais n'a pas d'action significative sur la sécrétion à jeun de sécrétine ou de gastrine. En outre, il diminue le taux plasmatique de chromogranine A et le taux urinaire de 5-HIAA (acide 5-hydroxyindolacétique) chez les patients présentant une TNE gastro-entéro-pancréatique associée à des taux élevés de ces marqueurs tumoraux. [...]</p> <p>Au cours d'une étude en ouvert, le lanréotide L.P. 120 mg a été administré tous les 28 jours pendant 48 semaines chez 90 patients acromégales présentant un macroadénome hypophysaire et non traités préalablement. À la semaine 48, 63 % des patients ont montré une réduction cliniquement pertinente du volume tumoral ≥ 20 % (critère principal d'efficacité), bien que cette réduction ne soit pas statistiquement significative (IC 95%: 52% - 73%).</p> <p>Le pourcentage moyen de réduction du volume tumoral était de 26,8 %. La concentration de GH était inférieure à 2,5 µg / l chez 77,8 % des patients et la concentration d'IGF-1 était normalisée chez 50 % des patients. Quarante-trois pour cent des patients ont présenté à la fois une concentration d'IGF-1 normalisée et une concentration de GH inférieure à 2,5 µg/l.</p> <p>Des patients ont rapporté une amélioration des symptômes d'acromégalie tels que fatigue (56,5 %), transpiration excessive (66,1 %), arthralgies</p>

	<p>L'action inhibitrice du lanréotide sur la sécrétion exocrine intestinale, les hormones digestives et les mécanismes de prolifération cellulaire est particulièrement intéressante pour son application au traitement symptomatique des tumeurs endocrines digestives, notamment carcinoïdes.</p> <p>Le lanréotide est bien plus actif que la somatostatine naturelle et présente une durée d'action beaucoup plus longue.</p>	<p>(59,7 %), gonflement des tissus mous (66,1 %) et céphalées (38,7 %). Une réduction du volume tumoral et des concentrations de GH et d'IGF-1 a été mise en évidence dès la douzième semaine de traitement et s'est maintenue pendant 48 semaines.</p> <p>Les patients qui devaient subir une intervention chirurgicale ou une radiothérapie hypophysaire au cours de la période étaient exclus de l'étude.</p> <p>L'action inhibitrice du lanréotide sur la sécrétion exocrine intestinale, les hormones digestives et les mécanismes de prolifération cellulaire est particulièrement intéressante pour son application au traitement symptomatique des tumeurs endocrines digestives, notamment carcinoïdes.</p> <p>Une étude multicentrique de phase III, randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée fixe de 96 semaines a été menée dans le but d'évaluer l'effet antiprolifératif du lanréotide chez des patients présentant une TNE gastroentéro-pancréatique.</p> <p>Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 entre le groupe lanréotide LP 120 mg tous les 28 jours (n=101) et le groupe placebo (n=103). La randomisation était stratifiée en fonction des traitements reçus avant l'entrée dans l'étude et de la présence/absence de progression à l'état initial, évaluée selon les critères RECIST 1.0 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) au cours d'une phase de sélection d'une durée de 3 à 6 mois.</p> <p>Les patients présentaient une tumeur inopérable, métastatique et/ou localement avancée, confirmée au plan histologique comme étant bien ou moyennement différenciée, avec une localisation primitive au niveau du pancréas (44,6% des patients), de l'intestin moyen (35,8%), de l'intestin postérieur (6,9%) ou d'origine autre ou inconnue (12,7%). 69% des patients présentaient une TNE gastro-entéro-pancréatique de grade G1, définie soit par un index de prolifération Ki67 \leq 2% (50,5% de la population totale), soit par un index mitotique < 2 mitoses /10 HPF (18,5% de la population totale). 30% des patients présentaient une TNE gastro-entéro-pancréatique se situant dans la fourchette basse du grade G2 (2% $< \text{Ki67} \leq 10\%$). Le grade n'était pas connu chez 1% des patients. Les patients présentant une TNE gastro-entéro-pancréatique de grade G2 avec index de prolifération plus élevé (10% $< \text{Ki67} \leq 20\%$) ou présentant un carcinome neuroendocrine de grade G3 ($\text{Ki67} > 20\%$) étaient exclus de l'étude.</p> <p>Globalement, la charge tumorale hépatique était $\leq 10\%$, comprise entre 10 et 25% et $> 25\%$ chez respectivement 52,5%, 14,5% et 33% des patients.</p> <p>Le critère principal était la survie sans progression (SSP) définie comme le délai entre soit la progression de la maladie selon les critères RECIST 1.0, soit le décès, au cours des 96 semaines suivant la première administration du traitement. L'analyse de la SSP était basée sur l'évaluation radiologique de la progression tumorale, effectuée de façon centralisée et indépendante.</p>
--	---	--

Médiane de survie sans progression		Hazard ratio (95% CI)	Réduction du risque de progression ou de décès	p
Lanréotide LP (n=101)	Placebo (n=103)			
>96 semaines	72,00 semaines (95% CI : 48,57 ; 96,00)	0,470 (0,304 ; 0,729)	53%	0,0002

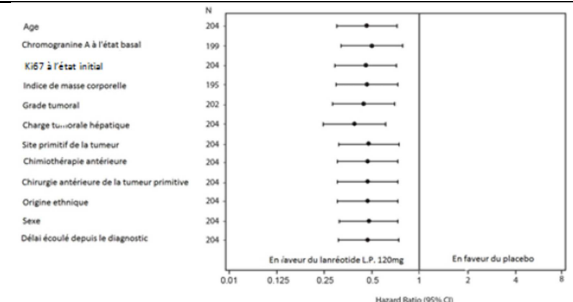
Figure 1 : survie sans progression : courbes de Kaplan-Meier



L'effet bénéfique du lanréotide LP sur la réduction du risque de progression ou de décès était cohérent, quel que soit le site primitif de la tumeur, la charge hépatique tumorale, la chimiothérapie antérieure, le Ki67 à l'état initial, le grade tumoral ou les autres caractéristiques pré-spécifiées (voir Figure 2).

Le bénéfice clinique du traitement par lanréotide LP a été observé chez les patients présentant une tumeur ayant pour origine le pancréas, l'intestin moyen ou une origine autre/ inconnue, ainsi que dans la population totale de l'étude. Compte tenu du nombre limité de patients présentant une tumeur originaire de l'intestin postérieur (14/204), l'interprétation des résultats est difficile dans ce sous-groupe. Les données disponibles suggèrent une absence de bénéfice du lanréotide chez ces patients.

Figure 2 : Analyse des co-facteurs de la SSP par le modèle de Cox à risques proportionnels

		 <p>Note : Tous les Hazard ratios expriment le risque relatif pour le lanréotide LP versus placebo. Les résultats des co-facteurs sont issus de modèles de Cox à risques proportionnels avec les facteurs traitement, progression à l'état initial, traitement antérieur à l'inclusion dans l'étude et le facteur identifié sur l'axe vertical.</p> <p>Dans la phase d'extension en ouvert de l'étude, 45,6% des patients (47/103) sont passés du placebo au traitement par le lanréotide LP.</p> <p>Population pédiatrique</p> <p>L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études avec le lanréotide LP dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, pour l'acromégalie et le gigantisme d'origine pituitaire (voir les informations concernant l'usage pédiatrique en rubrique 4.2). L'Agence européenne des médicaments a inscrit les TNE gastro-entéro-pancréatiques (à l'exception des neuroblastomes, des neuroganglioblastomes et des phéochromocytomes) sur la liste des exemptions de classe.</p>
5.2 Propriétés pharmacocinétiques	[...]	<p>[...]</p> <p>Une libération initiale rapide a été observée, avec une Cmax moyenne de $7,49 \pm 7,58$ ng/ml, atteinte au cours du 1er jour suivant une injection unique, lors d'une analyse pharmacocinétique portant sur une population de 290 patients souffrant de TNE gastro-entéro-pancréatique recevant du lanréotide LP 120 mg. Les concentrations à l'équilibre ont été atteintes après 5 injections de lanréotide LP 120 mg tous les 28 jours ; elles ont été maintenues jusqu'à la dernière mesure (jusqu'à 96 semaines suivant la 1ère injection). A l'équilibre, la Cmax moyenne était de $13,9 \pm 7,44$ ng/ml et la concentration sérique moyenne la plus basse était de $6,56 \pm 1,99$ ng/ml. La demi-vie terminale apparente moyenne était de $49,8 \pm 28,0$ jours.</p> <p>[...]</p> <p>Aucun effet sur la clairance du lanréotide n'a été observé au cours d'une analyse pharmacocinétique conduite sur une population de 165 patients atteints d'une insuffisance rénale légère et modérée (respectivement 106 et 59) et souffrant de TNE gastro-entéro-pancréatique traités par le lanréotide LP. Les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère et souffrant de TNE gastro-entéro pancréatique n'ont pas été étudiés. Aucun</p>

		<p>patient souffrant de TNE gastro-entéro-pancréatique présentant une insuffisance hépatique (selon le score de Child-Pugh) n'a été étudié.</p> <p>[...]</p> <p>Aucun effet de l'âge sur la clairance et le volume de distribution du lanréotide n'a été observé, lors d'une analyse pharmacocinétique de population conduite chez 122 patients âgés de 65 à 85 ans souffrant de TNE gastro-entéro-pancréatique.</p>
--	--	--

Rubriques	Ancien RCP SOMATULINE LP 30 mg	Nouvel RCP SOMATULINE LP 30 mg
5.1 Propriétés pharmacodynamiques	[...]	<p>[...]</p> <p>Une étude randomisée contre placebo a étudié les effets du lanréotide LP 30 mg administré en complément des traitements en cours (comprenant corticoïdes IV, inhibiteurs de la pompe à protons, antispasmodiques, antiémétiques et analgésiques), tous les 10 jours chez 80 patients présentant une occlusion intestinale haute d'origine maligne due à une carcinose péritonéale confirmée. Les patients étaient traités dans un contexte de soins palliatifs, présentaient au moins 2 épisodes de vomissement par jour ou étaient porteurs d'une sonde nasogastrique et étaient considérés inopérables à la suite d'un avis chirurgical récent. Les patients présentant une occlusion intestinale susceptible d'être d'origine non-maligne étaient exclus de l'étude.</p> <p>L'objectif principal était d'évaluer la proportion de patients répondeurs 7 jours après injection unique de lanréotide LP 30 mg versus placebo. La réponse au traitement était définie par une fréquence des épisodes de vomissements ≤ 1 par jour pendant au moins 3 jours consécutifs ou une absence de récurrence des vomissements pendant au moins 3 jours consécutifs pour les sujets chez lesquels la sonde nasogastrique avait été retirée.</p> <p>Dans la population en Intention de Traiter (ITT), le taux de répondeurs basé sur les fiches de suivi des patients évaluées au jour 7 a été plus élevé dans le groupe lanréotide que dans le groupe placebo mais la différence n'était pas statistiquement significative (41,9% [18/43] versus 29,7% [11/37], odds ratio = 1,75 [IC 95%: 0,68, 4,49, p = 0,24]).</p> <p>Dans la population Per Protocole (PP), le taux de répondeurs basé sur les fiches de suivi des patients était significativement plus élevé dans le groupe lanréotide que dans le groupe placebo (respectivement 57,7% [15/26] et 30,4% [7/23], [OR = 3,60, IC 95% 1,03, 12,62, p = 0,045]).</p>