



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

18 juillet 2012

**SIGNIFOR 0,3 mg, solution injectable**  
**B/60 ampoules de 1 ml (CIP : 222 351-4)**  
**SIGNIFOR 0,6 mg, solution injectable**  
**B/6 ampoules de 1 ml (CIP : 222 352-0)**  
**B/60 ampoules de 1 ml (CIP : 222 356-6)**  
**SIGNIFOR 0,9 mg, solution injectable**  
**B/60 ampoules de 1 ml (CIP : 222 360-3)**

**Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S**

pasiréotide

Code ATC : H01CB05 (Hormones hypothalamiques – Antihormone de croissance)  
Liste I

Prescription réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabète, et maladies métaboliques ou médecine interne.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Médicament orphelin (date de désignation) : 08 octobre 2009

Date de l'AMM (procédure européenne centralisée) : 24 avril 2012

Dans le cadre d'ATU nominatives octroyées par l'ANSM, 43 patients ont bénéficié de ces spécialités pour une maladie de Cushing entre juillet 2010 et juillet 2012.

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

pasiréotide

### 1.2. Indications

« Signifor est indiqué dans le traitement de la maladie de Cushing chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou en cas d'échec de la chirurgie. »

### 1.3. Originalité

Le pasiréotide est un nouvel analogue de la somatostatine injectable.

### 1.4. Posologie

« La dose initiale recommandée de SIGNIFOR est de 0,6 mg en injection sous-cutanée deux fois par jour.

Le bénéfice clinique doit être évalué après deux mois de traitement par SIGNIFOR. Chez les patients qui présentent une diminution significative du taux de cortisol libre urinaire [CLU], le traitement par SIGNIFOR doit être poursuivi tant qu'il apporte un bénéfice. Une augmentation de la dose à 0,9 mg peut être envisagée sur la base de la réponse au traitement, à condition que la dose de 0,6 mg soit bien tolérée par le patient. En l'absence de réponse à SIGNIFOR au bout de deux mois, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

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

### Populations particulières

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de SIGNIFOR chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Patients âgés (≥ 65 ans)

Les données concernant l'utilisation de SIGNIFOR chez les patients âgés de plus de 65 ans sont limitées, mais aucune observation ne semble indiquer qu'une adaptation posologique soit nécessaire chez ces patients.

#### Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

#### Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A). La dose initiale recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) est de 0,3 mg deux fois par jour (voir rubrique 5.2). La dose maximale recommandée chez ces patients est de 0,6 mg deux fois par jour. Signifor ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C).

### Mode d'administration

SIGNIFOR doit être administré par voie sous-cutanée, en auto-injection par le patient. Le médecin ou un professionnel de santé doit apprendre au patient comment injecter SIGNIFOR par voie sous-cutanée. »

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2012)

H :	Hormones systémiques hormones sexuelles exclues
H01 :	Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues
H01C :	Hormones hypothalamiques
H01CB :	Antihormone de croissance
H01CB05 :	pasiréotide

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Aucun autre médicament ne possède une AMM pour le traitement de la maladie de Cushing.

En pratique, certains médicaments sont utilisés hors AMM (PNDS<sup>1</sup> et avis d'experts) dans le traitement de la maladie de Cushing, notamment chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou en cas d'échec de la chirurgie :

- Médicaments à action surrénalienne :
  - kétoconazole : ce médicament a été désigné médicament orphelin par la Commission Européenne le 23/04/2012 dans « le traitement du syndrome de Cushing ». En France, NIZORAL 200mg, comprimé reste disponible dans le cadre d'ATU nominatives pour la prise en charge des patients atteints du syndrome de Cushing.
  - métyrapone : METOPIRONE 250 mg, comprimés
  - mitotane : LYSODREN 500 mg, comprimés
- Médicament à action hypophysaire :
  - cabergoline : DOSTINEX 0,5 mg, comprimés et générique
- Médicament à action périphérique (antagoniste des récepteurs aux glucocorticoïdes) :
  - mifépristone : MIFEGYNE 200 mg, comprimés

<sup>1</sup> HAS. Guide Médecin ALD n°31. Syndrome de Cushing. Protocole national de diagnostic et de soins. Septembre 2008.

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données d'efficacité et de tolérance du pasiréotide (SIGNIFOR) dans le traitement de la maladie de Cushing chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou a échoué reposent principalement sur les résultats de l'étude pivot B2305, dont l'objectif était d'évaluer SIGNIFOR à la dose de 600 µg x2/j et à la dose de 900 µg x2/j.

Ont également été fournis les résultats de l'étude de phase II ouverte B2208 (n=39) et de sa phase d'extension B2208E1, supportant l'étude pivot.

#### 3.1. Efficacité

##### 3.1.1 Etude B2305<sup>2</sup>

###### Objectif principal :

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de deux doses de SIGNIFOR (600 µg x2/j et 900 µg x2/j), indépendamment, administré en auto-injections sous-cutanées, chez des patients adultes atteints de la maladie de Cushing pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou a échoué.

###### Méthodologie :

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, d'une durée de 12 mois. L'absence de groupe comparateur actif se justifie par l'absence de médicament disposant d'une AMM ou dont l'utilisation est unanimement validée dans le traitement de la maladie de Cushing. Le choix d'un groupe placebo n'a pas été retenu en raison de la gravité de la maladie et de la sévérité des patients inclus qui requièrent une prise en charge thérapeutique.

###### Parmi les critères d'inclusion :

- patients âgés de 18 ans ou plus
- maladie de Cushing (MC) persistante ou récidivante après chirurgie hypophysaire ou MC de novo dont la prise en charge chirurgicale n'était pas possible (contre-indication, refus par le patient, tumeur non accessible)
- maladie de Cushing ACTH-dépendante dont le diagnostic était confirmé par :
  - taux moyen de cortisol libre urinaire (CLUm) > à au moins 1,5 fois la limite supérieure de la normale,
  - un dosage d'ACTH plasmatique le matin ≥ aux valeurs normales,
  - un adénome hypophysaire mis en évidence à l'IRM (adénome ≥ 1 cm) ou par un gradient du sinus pétreux > 3 après l'administration de CRH (*corticotropin-releasing hormone*) si l'adénome est < 1 cm, ou pour les patients ayant eu une chirurgie antérieure avec une histologie prouvant le caractère ACTH-dépendant de l'adénome.
- les patients déjà traités pour la maladie de Cushing devaient respecter une période d'arrêt de traitement avant l'évaluation de l'efficacité à l'inclusion
- les patients avec un antécédent d'intolérance aux hydrates de carbone ou de diabète sucré pouvaient être inclus, avec toutefois une surveillance accrue de leur glycémie et une adaptation du traitement antidiabétique si nécessaire.

###### Parmi les critères de non-inclusion :

- radiothérapie hypophysaire au cours des 10 dernières années
- traitement par mitotane au cours des 6 derniers mois
- syndrome de Cushing dû à une sécrétion ectopique d'ACTH, hypercortisolisme secondaire à une tumeur surrénalienne ou une hyperplasie nodulaire bilatérale primaire des surrénales
- diabète traité mal contrôlé (HbA1c > 8%)

<sup>2</sup> Colao Annamria et al., A 12-Month Phase 3 Study of Pasireotide in Cushing's Disease, N Engl J Med 2012; 366:914-924

- patients ayant des facteurs de risque de torsade de pointe.

Critère de jugement principal : proportion de patients répondeurs après 6 mois de traitement, définis comme les patients ayant obtenu une normalisation de leur taux moyen de cortisol libre urinaire (CLUm  $\leq$  LSN<sup>3</sup>) sans augmentation de dose avant 6 mois.

Les patients dont la dose de SIGNIFOR a été augmentée avant 6 mois étaient considérés comme non-répondeurs.

#### Analyse statistique :

Les deux doses de SIGNIFOR, 600 $\mu$ g x2/j et 900  $\mu$ g x2/j, étaient évaluées indépendamment l'une de l'autre. Il n'y a pas eu de comparaison statistique entre les deux groupes de traitement.

Pour chaque groupe, il était considéré qu'un bénéfice en termes de diminution de CLUm serait établi si la borne inférieure de l'IC95% pour le critère principal était  $>$  à 15%.

#### Traitements :

Les patients ont été randomisés (1 :1) pour recevoir l'un des traitements suivants :

- pasiréotide (SIGNIFOR) en sous-cutané 600  $\mu$ g 2x/j (n =83)
- pasiréotide (SIGNIFOR) en sous-cutané 900  $\mu$ g 2x/j (n =82)

Après 3 mois de traitement, les patients dont le CLUm était  $\leq$  2xLSN et  $\leq$  à leur CLUm de base continuaient de recevoir la même dose de SIGNIFOR pendant 3 mois. Pour les patients ne remplissant pas ces critères, l'aveugle était levé et leur dose devait être augmentée de 300 $\mu$ g x2/j. Ceux qui n'étaient pas éligibles à une augmentation de dose étaient sortis de l'étude, et ceux dont la dose était augmentée étaient considérés comme non-répondeurs pour l'analyse du critère principal (quelque soit leur CLUm à 6 mois).

Après les 6 mois de traitement initial, l'étude a été poursuivie en ouvert pour une période de 6 mois pendant laquelle les patients continuaient à la même dose. A tout moment, si la réponse au traitement n'était pas maintenue ou si le patient était non-répondeur, la dose pouvait être de nouveau augmentée de 300 $\mu$ g x2/j, sans dépasser 1200 $\mu$ g x2/j.

A tout moment, une diminution de dose était autorisée en cas de mauvaise tolérance.

Au terme des 12 mois de cette étude, une phase d'extension (en cours) avec poursuite du traitement était proposée à certains patients (si normalisation CLUm ou bénéfice clinique jugé par l'investigateur à l'issue de la phase initiale, sous réserve d'une tolérance acceptable).

#### Parmi les critères secondaires :

- pourcentage de réponse à 12 mois
- variations de l'ACTH plasmatique et de la cortisolémie par rapport à l'inclusion
- évolution des signes et symptômes de la maladie de Cushing
- variation du score de qualité de vie (questionnaire Health-related quality of life, spécifique à la maladie de Cushing<sup>4</sup>).

#### Résultats :

Au total, 162 patients ont été inclus<sup>5</sup> et ont reçu au moins une dose de traitement.

- Caractéristiques des patients à l'inclusion :

L'âge moyen des patients était de 40,2 ans, dont une majorité de femme (77,8%), ce qui est conforme aux données épidémiologiques de la maladie. Une minorité de patients avaient un âge  $\geq$  65 ans (3,1%). Les patients avaient une maladie de Cushing persistante ou récidivante

<sup>3</sup> LSN : limite supérieure de la normale. La LSN a été fixée à 145 nmol/24h.

<sup>4</sup> Webb SM, Badia X, Barahona MJ et al. Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire. Eur J Endocrinol 2008 May;158(5):623-30.

<sup>5</sup> Onze patients ont été randomisés en France dans 9 centres.

dans 83,3% des cas, pour les autres il s'agissait d'une MC de novo (non-indication ou refus de la chirurgie). La plupart (79%) avaient eu une intervention chirurgicale pour le traitement de la MC et moins de 5% avaient eu précédemment une radiothérapie hypophysaire. La durée moyenne entre le diagnostic et la première injection de SIGNIFOR était de 63,1 mois. La proportion de patients ayant reçu un traitement médicamenteux antérieurement à l'étude était de 43,9% dans le groupe 600µg x2/j et de 52,5% dans le groupe 900µg x2/j. Les caractéristiques initiales étaient comparables dans les deux groupes, à l'exception du taux de CLUm qui était plus élevé dans le groupe 600µg x2/j par rapport au groupe 900µg x2/j (valeur moyenne de 1155,9 ± 2629,88 nmol/24h versus 781,9 ± 926,4 nmol/24h, et valeur médiane de 730 nmol/24h versus 487 nmol/24h).

- Arrêts de traitement (cf. tableau 1)

Environ un tiers des patients (34%) ont interrompu leur traitement au cours des 6 premiers mois. Seuls 48,1% (78/165) des patients ont été au terme des 12 mois de l'étude, la principale cause d'arrêt ayant été une efficacité insuffisante (25,3%).

Au cours des 6 premiers mois, les arrêts de traitement ont été principalement liés à la survenue d'évènements indésirables.

**Tableau 1.** Etude B2305 - Arrêts de traitements (population en ITT)

	<b>SIGNIFOR 600µg x2/j</b> N=82	<b>SIGNIFOR 900µg x2/j</b> N=80	<b>Total</b> (N=162)
<b>Arrêts de traitement, n (%)</b>			
- avant 6 mois	28 (34,1)	27 (33,8)	55 (34,0)
- entre 6 et 12 mois	15 (18,3)	14 (17,5)	29 (17,9)
<b>Motif d'arrêt de traitement*, n (%)</b>			
Efficacité insuffisante	19 (23,2)	22 (27,5)	41 (25,3)
Evènements indésirables	13 (15,9)	15 (18,8)	28 (17,3)
Retrait de consentement	13 (15,9)	11 (13,8)	24 (14,8)
Violation de protocole	4 (4,9)	0	4 (2,5)

\* sur toute la durée de l'étude, y compris la phase d'extension

- Résultats sur le critère principal (cf. tableau 2)

A 6 mois, le pourcentage de répondeurs a été de 14,6% dans le groupe 600µg x2/j et de 26,3% dans le groupe 900µg x2/j. Seul le groupe recevant 900µg x2/j a satisfait au critère d'efficacité prédéfini pour le critère principal (borne inférieure de l'IC95% supérieure au seuil de 15%).

L'objectif de l'étude étant de montrer l'efficacité de chacune des doses séparément, aucune comparaison statistique n'a été réalisée entre les deux doses de SIGNIFOR évaluées.

A noter que les CLUm à l'inclusion étaient en moyenne plus élevées dans le groupe 600µg x2/j.

**Tableau 2.** Etude B2305 - Résultats sur le critère principal (population en ITT)

	<b>SIGNIFOR 600µg x2/j</b> N=82	<b>SIGNIFOR 900µg x2/j</b> N=80
Patients répondeurs, % (n) [IC 95%]	<b>14,6</b> (12) [7,0, 22,3]	<b>26,3</b> (21) [16,6, 35,9]

Analyses complémentaires :

Des analyses complémentaires sur le critère principal, prévues au protocole, ont été réalisées.

Trois sous-groupes de patients ont été définis en fonction de la réponse clinique :

- patients contrôlés (C) : CLUm ≤ LSN à 6 mois, incluant les patients dont la dose a été augmentée à 3 mois,
- patients partiellement contrôlés (PC) : CLUm > LSN à 6 mois mais CLUm qui a diminué d'au moins 50% par rapport à l'inclusion, même en cas d'augmentation de dose,
- patients non contrôlés (NC) : patients ni contrôlés ni partiellement contrôlés à 6 mois.

A 6 mois, la proportion de patients contrôlés était de 15,9% dans le groupe 600µg x2/j et de 28,8% dans le groupe 900µg x2/j (cf. tableau 3). La proportion globale de patients C ou PC

était de 34,2% dans le groupe randomisé pour recevoir 600µg x2/j et de 41,3% dans l'autre groupe.

**Tableau 3.** Etude B2305 – Répartition des patients par sous-groupe de réponse clinique à 6 mois (ITT)

Sous-groupe de patients	SIGNIFOR 600µg x2/j N=82	SIGNIFOR 900µg x2/j N=80
<b>n (%)</b>		
Contrôlés	13 (15,9)	23 (28,8)
Partiellement contrôlés	15 (18,3)	10 (12,5)
Non contrôlés	54 (66)	47 (59)

Parmi les patients contrôlés à 6 mois, peu avaient augmenté leur dose initiale à 3 mois (1/13 dans le groupe 600µg x2/j et 2/23 dans le groupe 900µg x2/j).

Au total 11/36 des patients contrôlés avaient diminué leur dose initiale de 300µg x2/j au cours des 6 premiers mois de traitement (6 dans le groupe 600µg x2/j et 5 dans le groupe 900µg x2/j).

Une diminution du taux moyen de CLU a été observée rapidement dès le premier mois, diminution qui s'est maintenue jusqu'à 12 mois. A 6 mois, il a été observé une diminution de la médiane du CLUm par rapport à l'inclusion de 47,9% dans chaque groupe de dose. A 12 mois cette diminution était de plus de 60% dans chaque groupe (n=74 au total).

- Résultats sur les critères secondaires :

A 12 mois, la proportion de patients contrôlés (CLUm normalisé) a été de 13,4% (11/82) dans le groupe 600µg x2/j et de 25,0% (20/80) dans le groupe 900µg x2/j.

Une diminution des taux moyens d'ACTH et de cortisol plasmatiques ont été observés durant l'étude, taux restés inférieurs à leurs valeurs initiales entre 1 mois et la fin de l'étude à 12 mois (cf. tableau 4).

Une évolution favorable de paramètres cliniques d'intérêt pour cette pathologie a été observée de façon comparable dans les deux groupes. A 6 mois, il a été notamment observé une diminution de la pression artérielle systolique et diastolique<sup>6</sup>, de l'indice de masse corporel (IMC), du cholestérol total et du score de dépression (cf. tableau 4).

Il n'a pas été observé de variation de la densité osseuse entre l'inclusion et les mois 6 et 12. La variation du taux de triglycérides à 6 mois a été minime.

**Tableau 4.** Etude B2305 – Résultats sur les critères secondaires à 6 mois (population en ITT)

	SIGNIFOR 600µg x2/j N=82		SIGNIFOR 900µg x2/j N=80	
	Patients contrôlés N=13	Tous N=82	Patients contrôlés N=13	Tous N=82
Variation de la cortisolémie, nmol/L (n)	-	-70,2 (59)	-	-99,6 (57)
Variation de l'ACTH plasmatique, pmol/L (n)	-	-2,6 (58)	-	-3,0 (56)
Variation de la pression systolique, mmHg (n)	-13,0 (11)	-6,8 (59)	-13,7 (21)	-11,4 (57)
Variation de la pression diastolique, mmHg (n)	-7,5 (11)	-4,2 (59)	-7,9 (21)	-5,0 (57)
Variation de l'IMC, kg/m <sup>2</sup> (n)	-1,3 (11)	-1,9 (59)	-2,5 (21)	-2,1 (57)
Variation du cholestérol total, mmol/L (n)	-0,8 (11)	-0,4 (59)	-0,5 (20)	-0,4 (55)
Variation du score BDI-II : dépression, (n) (Echelle de 0 à 63)	-3,8 (9)	-4,6 (56)	-5,4 (20)	-5,5 (55)
Variation du score de Ferriman : hirsutisme, (n) (Echelle de 0 à 36)	+0,4 (9)	-0,9 (44)	-3,1 (19)	-2,4 (47)
Variation du % de masse grasse, % (n)	-2,3 (7)	-0,4 (39)	-0,8 (11)	-0,95 (32)

\* Patients contrôlés : patients avec un CLUm ≤ LSN même en cas d'augmentation de dose à 3 mois.

<sup>6</sup> Mesurée en position assise au repos.

Il a été observé une évolution favorable de certains symptômes cliniques de la maladie de Cushing. A 6 mois, une amélioration de la rougeur faciale a été observée chez 36,7% (18/49) des patients du groupe 600µg x2/j et 59,6% (28/47) des patients du groupe 900µg x2/j. Chez près de 40% des patients de chaque groupe il a été observé une amélioration de la distribution de la graisse dorsale et supraclaviculaire.

L'impact sur la qualité de vie a été évalué par un nouveau questionnaire spécifique à la maladie de Cushing et développé pour cette étude. A 6 mois, il a été observé une variation du score de qualité de vie de +31,3% (+6,2 points) dans le groupe 600µg x2/j (n=56/82) et de +73,0% (soit +12,9 points) dans le groupe 900µg x2/j (n=55/80) par rapport au score initial.

Ces résultats sur les critères secondaires sont à interpréter avec précaution en raison des faibles effectifs analysés.

Des analyses exploratoires en sous-groupes en fonction des valeurs initiales de CLUm ont également été réalisées. A 6 mois, la proportion globale de patients répondeurs (critère principal) a été de 27,2% (25/92) parmi les patients avec un CLUm initial  $\leq$  5xLSN et de 8,2% (5/61) parmi les patients avec un CLUm initial  $>$  5xLSN. Dans le groupe 600µg x2/j, la proportion de répondeurs a été de 21,1% (8/38) chez les patients avec une CLUm initial  $\leq$  5xLSN et de 10,3% (4/39) si leur CLUm initial était  $>$  5xLSN. Dans le groupe 900µg x2/j, ces proportions ont été respectivement de 31,1% (17/54) et de 0,5% (1/22).

Ces résultats suggèrent que la réponse au traitement pourrait être en partie associée au taux de CLUm initial<sup>7</sup>.

Une analyse post-hoc a été réalisée afin d'identifier des critères de prédictibilité de la non-réponse au traitement. Sur l'ensemble des patients de l'étude (n=162), parmi les 72 patients non contrôlés à la fois à 1 et 2 mois, 91,7% (66/72) restaient non contrôlés à 6 mois et 88,9% (64/72) à 12 mois. Ces résultats suggèrent que les patients non contrôlés au cours des 2 premiers mois le resteront à 6 et 12 mois. Dans le RCP, il est recommandé d'envisager un arrêt du traitement en l'absence de réponse à SIGNIFOR au bout de deux mois.

### **3.1.2 Etude B2208 et sa phase d'extension (étude B2208E1)**

#### **- Etude B2208**

L'objectif principal de l'étude B2208 était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du pasiréotide en sous-cutané à la posologie de 600µg x2/j pendant 15 jours dans la maladie de Cushing. Les patients inclus étaient des adultes atteints d'une MC de novo, persistante ou récurrente, avec un CLUm  $>$  2xLSN. Les patients candidats à la chirurgie pouvaient être inclus.

Le critère principal d'efficacité était la normalisation du cortisol libre urinaire sur une moyenne de 2 recueils à J14 et J15. En cas de mauvaise tolérance, la dose de SIGNIFOR pouvait être diminuée de 150µg x2/j.

Au total, 39 patients ont été recrutés dont 38 ont terminé l'étude. Parmi eux, 29 ont été inclus pour l'analyse du critère principal.

Au terme étude de courte durée, 5/29 patients (17,2%) ont eu une normalisation de leur CLUm. Les autres résultats de cette étude suggèrent une diminution des taux moyens d'ACTH et de cortisol plasmatiques à J15, plus importante chez les patients ayant normalisés leur CLUm.

#### **- Etude B2208E1**

Pour les patients ayant obtenu un bénéfice lors de l'étude B2208 (normalisation CLUm ou bénéfice clinique jugé par l'investigateur) une phase d'extension a été proposée.

---

<sup>7</sup> A l'inclusion 47,6% (39/82) patients du groupe 600µg x2/j avaient un CLUm  $>$  5xLSN versus 27,5% (22/80) dans le groupe 900µg x2/j.

Les patients inclus et qui avaient un CLUm normalisé à l'issu de la première phase pouvaient continuer de recevoir 600µg x2/j. Cette dose pouvait être augmentée à 900µg x2/j pour les autres patients, ou diminuée de 150µg x2/j en cas de mauvaise tolérance.

Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de répondeur, défini par la proportion de patients ayant normalisé leur CLUm à 6 mois.

Sur les 38 patients ayant été au terme de la phase initiale, 19 ont été inclus dans cette phase d'extension. La durée moyenne d'exposition au traitement a été de 16 mois, 7 patients ont reçu un traitement de plus de 12 mois et 4 de plus de 24 mois.

L'efficacité a pu être évaluée pour 18 patients. A 6 mois, il a été observé 22% (4/18) de patients répondeurs. Parmi les 8 patients non-répondeurs, il a été observé une augmentation du CLUm chez 2 patients et 6 ont arrêté le traitement avant le 6<sup>ème</sup> mois.

Parmi les 3 patients répondeurs dans l'étude initiale et inclus dans cette extension, la réponse a été maintenue pour 1 patient à 6 mois.

Compte-tenu de la méthodologie de ces études (caractère ouvert, faibles effectifs), leur portée reste toutefois limitée.

## **3.2. Tolérance**

### **3.2.1 Données issues des études cliniques B2305, B2208 et B2208E1**

Un total de 201 patients ont reçus au moins une dose de SIGNIFOR au cours des études cliniques de phase II ou III dans la maladie de Cushing : 162 patients dans l'étude pivot B2305 et 39 patients dans l'étude de phase II BB2208 et son extension B2208E1.

Compte tenu de méthodologies différentes, les résultats de tolérance de ces études sont présentés de manière distincte.

#### **3.2.1.1 Etude de phase III B2305**

La durée moyenne d'exposition au SIGNIFOR a été de 10,77 mois. Environ 66% des patients (110/162) ont été exposés au moins 6 mois et 39% (63/162) au moins 12 mois.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont concerné 17,3% (28/162) des patients, soit 15,9% (13/82) des patients du groupe 600µg x2/j et 18,8% (15/80) des patients du groupe 900µg x2/j. Les EI nécessitant l'arrêt du traitement ont été le plus souvent les troubles du métabolisme du glucose (hyperglycémie et diabète) ainsi que les troubles hépatiques.

Au cours de cette étude, les EI ont concerné 98,1% (159/162) des patients, soit 80/82 (97,6%) des patients du groupe 600µg x2/j et 79/80 (98,8%) patients du groupe 900µg x2/j. Chez la grande majorité des patients (95,7%) au moins un de ces EI était imputable au traitement par SIGNIFOR.

Les EI de grades  $\geq 3$  ont concerné 47,6% (39/82) des patients du groupe 600µg x2/j et 50,0% (40/80) des patients du groupe 900µg x2/j. Les plus fréquents étaient en rapport avec une hyperglycémie.

Les EI imputés au traitement les plus fréquents ont été les troubles digestifs, les troubles du métabolisme du glucose et les lithiases biliaires. Ceux dont la fréquence était  $> 15\%$  ont été :

- diarrhée (54,9%)
- nausées (46,9%)
- hyperglycémie (38,9%)
- lithiase biliaire (29,6%)
- douleurs abdominales (20,4%)
- diabète (17,9%)

Leurs fréquences étaient comparables dans les deux groupes de traitement.

### **Parmi les événements indésirables d'intérêt particulier :**

#### Evènements en rapport avec une hyperglycémie

Les EI en rapport avec une hyperglycémie ont été les EI les plus fréquents. Ils ont été rapportés chez 118 patients, soit 72,8% d'entre eux (cf. tableau 5). La plupart des ces EI (70,4%) ont été considérés comme liés au pasiréotide.

Les arrêts de traitement liés à ces EI ont concerné 10 patients (6,2%).

**Tableau 5.** Etude B2305 – Incidence des EI en rapport avec une hyperglycémie (population en ITT, N=162)

	<b>EI n (%)</b>	<b>EI de grades 3 ou 4 n (%)</b>	<b>EI liés au traitement n (%)</b>
<b>EI en rapport avec une hyperglycémie</b>	<b>118 (72,8)</b>	<b>40 (24,7)</b>	<b>114 (70,4)</b>
Hyperglycémie	65 (40,1)	21 (12,9)	63 (38,9)
Diabète	29 (17,9)	12 (7,4)	29 (17,9)
Augmentation de HbA1c	18 (11,1)	1 (0,6)	17 (10,5)
Diabète de type 2	15 (9,3)	7 (4,3)	15 (9,3)
Hypoglycémie*	15 (9,3)	3 (1,9)	6 (3,7)
Augmentation de la glycémie	9 (5,6)	0	9 (5,6)
Baisse de l'insulinémie*	5 (3,1)	0	5 (3,1)
Diminution de la tolérance au glucose	4 (2,5)	0	4 (2,5)
Glycosurie	1 (0,6)	0	0

HbA1c : hémoglobine glyquée

\*12 des 15 patients ayant présenté un EI d'hypoglycémie et 4 des 5 patients ayant présenté un EI de baisse de l'insulinémie ont également présenté au moins 1 EI de la catégorie hyperglycémie.

Des événements de grade 3 ou 4 ont été rapportés par 24,7% (40/162) des patients. Les EI de grade 3 ont concerné 38 patients, dont 21 avaient des antécédents de diabète ou un état pré-diabétique. Les 2 patients qui ont présenté un EI de grade 4 avaient une diminution de la tolérance au diabète en début d'étude. Les élévations de la glycémie ont été les anomalies biologiques de grade 3 les plus fréquemment rapportées.

Les taux d'HbA1c et de glycémie à jeun ont augmenté dès le 1<sup>ème</sup> mois d'instauration du traitement par SIGNIFOR puis se sont stabilisés avec l'introduction d'un hypoglycémiant<sup>8</sup>. Les données disponibles suggèrent que les patients diabétiques<sup>9</sup> à l'inclusion (n=42) ont rapporté une augmentation de leur glycémie à jeun et de leur HbA1c plus importante que les patients non-diabétiques<sup>10</sup> à l'inclusion (n=120).

Un médicament hypoglycémiant a été introduit chez 45,7% des patients (74/162) au cours de l'étude. Au cours de l'étude, au moins un médicament hypoglycémiant a été instauré chez 41% (53/129) des patients n'en recevant pas à l'inclusion. Parmi les patients déjà sous traitement hypoglycémiant à l'inclusion, 64% (21/33) ont reçu au moins un médicament hypoglycémiant additionnel. La proportion globale de patients recevant un traitement par insuline a augmenté de 3 à 5 fois au cours de l'étude. Avant randomisation, moins de 5% des patients recevaient un traitement par insuline.

Des mises en garde et des recommandations pour l'instauration et la surveillance du traitement sont décrites dans le RCP.

#### Allongement du QT et bradycardie sinusale

Un allongement du QT a été observé chez 8,0% (13/162) des patients durant l'étude, et serait lié au traitement chez 3,7% des patients. Pour 2 patients il a été observé un allongement du QTc au-delà de 500ms, entraînant l'arrêt du traitement pour l'un deux.

Une bradycardie a été signalée chez 14,2% des patients (23/162).

<sup>8</sup> Le RCP mentionne que les valeurs de la glycémie à jeun et de l'HbA1c ont généralement diminué dans les 28 jours suivant l'arrêt du pasiréotide mais sont restées supérieures aux valeurs initiales

<sup>9</sup> Patients avec un taux initial d'HbA1c  $\geq$  7% et/ou qui recevaient un traitement antidiabétique à l'inclusion.

<sup>10</sup> Patients avec un taux initial d'HbA1c  $<$  7% qui ne recevaient aucun traitement antidiabétique à l'inclusion.

Des mises en garde et des recommandations pour l'instauration et la surveillance du traitement sont décrites dans le RCP.

#### Tolérance hépatique

Des anomalies du bilan hépatique ont été signalées chez 16 % des patients, la plupart étaient de grade 1 ou 2, et concernaient le plus souvent l'élévation des  $\gamma$ GT (10,5% des patients, 17/162) et des ALAT (10,5% des patients, 17/162). Aucun patient n'a présenté des élévations simultanées des taux d'ALAT ou d'ASAT > 3 x LSN et de bilirubine  $\geq$  2 x LSN.

Ces EI (principalement l'élévation des  $\gamma$ GT) ont été à l'origine de l'arrêt du traitement chez 6 patients.

Le RCP mentionne que SIGNIFOR est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C).

#### EI graves et décès

Les EI graves ont concerné 23,2% des patients (19/82) du groupe 600 $\mu$ g x2/j et 26,3% (21/80) du groupe 900 $\mu$ g x2/j. Les plus fréquents ont été ceux liés à la maladie de Cushing qui ont été rapportés par 3,7% (6/162) des patients au total, ainsi que la survenue d'une hyperglycémie, d'un diabète ou d'une lithiase biliaire.

Aucun décès n'a été imputé au traitement.

#### 3.2.1.2 Etude de phase II B2208 et sa phase d'extension B2208E1

La durée moyenne d'exposition a été 14,8 jours dans l'étude B2208. Dans l'étude B2208E1, cette durée a été de 16 mois, et d'au moins 6 mois pour 63% des patients.

Les troubles digestifs (diarrhée, nausées) et l'hyperglycémie ont été les EI les plus fréquents au cours de ces études. L'incidence de l'EI « hyperglycémie » a été de 35,9% dans l'étude B2208, comparable à celle observée dans l'étude pivot B2305.

Aucune valeur de QTcF > 480 ms n'a été observée dans ces études.

Deux cas de lithiase biliaire ont été rapportés au cours de l'étude B2208E1.

Deux patients sont sortis de ces études en raison d'un EI en rapport avec le métabolisme du glucose.

#### **3.2.2 Plan de gestion des risques (PGR)**

Le plan de gestion des risques de SIGNIFOR prévoit le suivi des risques suivants :

- les risques importants identifiés : hypocortisolisme, hyperglycémie, bradycardie, allongement du QTc, lithiase biliaire, anomalies hématologiques, augmentation des enzymes hépatiques, réactions au site d'injection, troubles gastro-intestinaux.
- les risques importants potentiels : diminution significative des hormones GH/IGF-1, hypothyroïdie, pancréatite, troubles de la coagulation, hypotension, hypocalcémie, saignements gastro-intestinaux, interactions médicamenteuses notamment liées au CYP3A4, utilisation hors-AMM chez les enfants ou dans d'autres indications, progression tumorale, réactions d'hypersensibilité.

Il mentionne également les données manquantes importantes : données à long terme, utilisation chez les femmes enceintes et allaitantes, chez les sujets âgés, en pédiatrie, chez les patients atteints de troubles hépatiques ou cardiaques.

Afin de recueillir des données d'efficacité et de tolérance du pasiréotide à long terme dans le traitement de la maladie de Cushing, le PGR prévoit la mise en place d'une étude observationnelle (début prévu en 2014).

#### **3.2.3 Données des ATU nominatives**

En France, 43 patients ont bénéficié dans le cadre d'ATU nominatives de SIGNIFOR dans le traitement de la maladie de Cushing entre le 13 juillet 2010 et juillet 2012 (date de fin des ATU).

Au total, 6 cas de pharmacovigilance ont été notifiés spontanément dans le cadre de ces ATU. Cinq événements indésirables graves pour lesquels le pasiréotide est suspecté ont été

rapportés : 3 cas de diabète, 1 cas de stéatose hépatique avec lithiase vésiculaire et 1 cas de lithiase vésiculaire.

### 3.3. Conclusion

La pasiréotide (SIGNIFOR) dans la maladie de Cushing a été évalué principalement dans une étude clinique de phase III (B2305), chez 162 patients adultes pour lesquels la chirurgie n'était pas envisageable ou qui étaient en échec de la chirurgie. La majorité des patients d'âge moyen 40,2 ans avaient une maladie de Cushing persistante ou récidivante (83,3%). L'objectif de cette étude d'une durée de 12 mois était d'évaluer deux doses de SIGNIFOR : 600µg x2/j et 900µg x2/j. L'absence de groupe comparateur se justifie par l'absence de médicament disposant d'une AMM ou dont l'utilisation est validée dans le traitement de la maladie de Cushing. Le choix d'un groupe placebo n'a pas été retenu en raison de la gravité de la maladie qui requiert une prise en charge thérapeutique.

Le pourcentage d'arrêt de traitement a été élevé au cours de l'étude. Environ un tiers des patients (34%, 55/162) inclus ont interrompu leur traitement au cours des 6 premiers mois, principalement en raison d'une efficacité insuffisante ou de la survenue d'un événement indésirable. Ce pourcentage était similaire quelque soit la dose reçue. Moins de la moitié des patients a été au terme des 12 mois de l'étude (48,1%, 78/162).

Après 6 mois de traitement, le pourcentage de réponse définie comme la normalisation du CLUm sans augmentation de la dose au cours des 6 mois a été de 14,6% IC<sub>95%</sub> [7,0-22,3] dans le groupe 600µg x2/j et de 26,3% IC<sub>95%</sub> [16,6-35,9] dans le groupe 900 µg x2/j (population en ITT).

La proportion de patients contrôlés<sup>11</sup> à 6 mois a été de 15,9% (13/82) dans le groupe 600µg x2/j versus 28,8% (23/80) dans le groupe 900µg x2/j, et celle des patients partiellement contrôlés<sup>12</sup> de 18,3% (15/82) versus 12,5% (10/80).

Une diminution du taux d'ACTH plasmatique, de la cortisolémie, et de paramètres cliniques d'intérêt dans cette pathologie (pression artérielle systolique et diastolique, IMC, score de dépression notamment) a été observée de façon comparable dans les deux groupes. Cependant, ces résultats (critères secondaires) sont à interpréter avec précaution en raison des effectifs analysés limités, de même que leur pertinence clinique est difficilement évaluable.

Une analyse post-hoc dont l'objectif était d'identifier des critères de prédictibilité de la réponse suggère qu'une grande majorité des patients (environ 90%) non contrôlés au cours des 2 premiers mois le resteront à 6 et 12 mois. Le RCP mentionne qu'il est recommandé d'envisager un arrêt de traitement en l'absence de réponse à SIGNIFOR au bout de 2 mois.

Concernant les données de tolérance issues de l'étude de phase III, les arrêts de traitement pour EI ont concerné 15,9% (13/82) des patients du groupe 600µg et 18,8% (15/80) du groupe 900µg, le plus souvent en raison de troubles du métabolisme du glucose (hyperglycémie et diabète) ou d'anomalies du bilan hépatique.

Au cours de cette étude, la plupart des patients (95,7%) ont rapporté au moins un EI imputable au pasiréotide. Les plus fréquents ont été les troubles digestifs (diarrhée 54,9%, nausée 46,9%), les EI en lien avec une hyperglycémie (hyperglycémie 38,9%, diabète 17,9%) et les lithiases biliaires (29,6%). Ces fréquences ont été similaires dans les deux groupes de dose.

Les événements de grade 3 ou 4 ont concerné près de la moitié des patients (47,6% dans le groupe 600µg et 50% dans le groupe 900µg). Les plus fréquents étaient en rapport avec une hyperglycémie.

Les EI en rapport avec une hyperglycémie (hyperglycémie, diabète, augmentation HbA1c,...) ont concerné 72,8% (118/162) des patients. Au moins un médicament hypoglycémiant a été introduit chez 45,7% des patients (74/162) au cours de l'étude. Les arrêts de traitement liés à ces EI ont concerné 6,2% des patients.

Afin de recueillir des données d'efficacité et de tolérance du pasiréotide à long terme dans le traitement de la maladie de Cushing, le plan de gestion des risques prévoit la mise en place d'une étude observationnelle (début prévu en 2014).

<sup>11</sup> Contrôlés : CLUm ≤ LSN à 6 mois, incluant les patients dont la dose a été augmentée à 3 mois.

<sup>12</sup> Partiellement contrôlés (PC) : CLUm > LSN à 6 mois mais CLUm qui a diminué d'au moins 50% par rapport à l'inclusion, même en cas d'augmentation de dose à 3 mois.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

La maladie de Cushing est une pathologie rare, liée à un adénome hypophysaire corticotrope. Elle représente l'étiologie la plus fréquente des syndromes de Cushing ACTH-dépendant.

Les complications de la maladie de Cushing, liées à l'hypersécrétion de cortisol, comprennent notamment une augmentation des risques cardio-vasculaires (thrombose veineuse et embolie pulmonaire, hypertension artérielle), métaboliques (diabète, dyslipidémie,...), infectieux, de troubles psychiatriques (syndrome dépressif ou maniaque, troubles cognitifs,...), et d'ostéoporose. Il s'agit d'une maladie grave pouvant engager le pronostic vital.

SIGNIFOR entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Il s'agit d'un traitement de première intention dans la prise en charge des patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou en cas d'échec de la chirurgie.

Le rapport efficacité/effets indésirables de SIGNIFOR est moyen, notamment en raison d'une efficacité modeste.

#### Intérêt de santé publique :

La maladie de Cushing est une affection grave pouvant engager le pronostic vital, mais qui constitue un fardeau de santé publique faible du fait de sa rareté. Le fardeau représenté par les patients adultes ne pouvant pas être opérés ou en échec de la chirurgie ne peut donc être que faible.

L'amélioration de la prise en charge des maladies rares étant une des priorités identifiées (GTNDO<sup>13</sup>, Plan Maladies Rares), le traitement de cette affection est un besoin de santé publique.

Les données disponibles ne permettent pas de présumer d'un impact sur la morbi-mortalité des patients traités, en raison du faible nombre de réponders à un critère intermédiaire (cortisol urinaire). L'impact potentiel sur la qualité de vie est difficile à apprécier en l'absence de bras comparateur dans les études.

Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse ayant l'AMM dans le traitement de la maladie de Cushing (besoin thérapeutique non couvert).

Selon les experts et le PNDS<sup>14</sup>, différentes thérapeutiques médicamenteuses peuvent être utilisées dans la maladie de Cushing bien que n'ayant pas l'AMM dans cette indication, notamment le kétoconazole qui est disponible dans le cadre d'ATU nominatives.

En conséquence, le service médical rendu de SIGNIFOR est important dans la prise en charge des patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou en cas d'échec de la chirurgie.

<sup>13</sup> Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS).

<sup>14</sup> HAS. Guide Médecin ALD n°31. Syndrome de Cushing. Protocole national de diagnostic et de soins. Septembre 2008.

## 4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu :

- de l'absence d'alternative thérapeutique médicamenteuse ayant l'AMM dans la maladie de Cushing,
- d'une efficacité modeste,
- d'une fréquence significative des événements indésirables liés au métabolisme du glucose (hyperglycémie et diabète),

la Commission de la Transparence attribue à SIGNIFOR une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR de niveau IV) dans la prise en charge de la maladie de Cushing chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou en cas d'échec de la chirurgie, par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle.

## 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>13</sup>

Le traitement de la maladie de Cushing a pour objectifs :

- l'exérèse de la lésion tumorale responsable,
- la correction de l'hypercortisolisme (notamment par une normalisation du cortisol libre urinaire),
- le rétablissement d'une fonction corticotrope normale, car un traitement efficace imposera souvent, voire systématiquement avec certaines thérapeutiques, de recourir à une substitution glucocorticoïde et parfois minéralocorticoïde en cas de surrénalectomie,
- la prise en charge des complications de la maladie de Cushing.

Le ou les traitements doivent être discutés dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire en fonction du diagnostic, du retentissement de la maladie de Cushing, des comorbidités, etc. Le choix d'un traitement chirurgical (hypophysaire ou surrénalien), médical ou par radiothérapie ou de leur association est une décision basée sur l'analyse de chaque cas.

La chirurgie hypophysaire par voie transsphénoïdale est le traitement de première intention en cas d'adénome hypophysaire accessible et non invasif et, pour certains, en cas d'IRM négative lorsque le cathétérisme des sinus pétreux inférieurs confirme la maladie de Cushing. En cas de succès, un traitement substitutif par hydrocortisone est nécessaire. Certaines équipes ne débutent pas immédiatement la substitution par hydrocortisone en postopératoire, pour suivre la sécrétion de cortisol et proposer une réintervention immédiate en cas de non-guérison et de cible thérapeutique plausible.

Un macroadénome hypophysaire invasif peut nécessiter une chirurgie hypophysaire de décompression, suivie d'une radiothérapie.

Une maladie de Cushing très sévère avec une complication grave engageant le pronostic vital doit faire discuter un traitement médical rapidement efficace et/ou une surrénalectomie bilatérale de sauvetage.

En cas d'échec de la chirurgie, de récurrence après chirurgie ou lorsque la chirurgie n'est pas envisageable (notamment patients inopérables), plusieurs options thérapeutiques sont disponibles, et sont à discuter au cas par cas : une reprise de la chirurgie hypophysaire immédiate ou à distance, un traitement médicamenteux (utilisation hors-AMM), une surrénalectomie bilatérale ou une radiothérapie hypophysaire.

Les traitements médicamenteux actuellement utilisés (hors-AMM ou sous ATU) dans la maladie de Cushing ont pour objectif de contrôler l'hypercortisolisme et nécessitent une prise au long cours. Selon les experts, leur association peut-être intéressante dans certains cas de maladie de Cushing sévères.

La place des traitements médicamenteux dans la stratégie thérapeutique est plutôt consensuelle, leurs principales indications sont les échecs et les contre-indications de la chirurgie hypophysaire, ainsi que l'attente de l'efficacité d'une radiothérapie.

#### Place de SIGNIFOR dans la stratégie thérapeutique :

L'utilisation de SIGNIFOR doit être réservée aux patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou en cas d'échec de la chirurgie. Il s'agit de la première spécialité ayant une AMM dans la maladie de Cushing.

Afin que SIGNIFOR ne soit pas prescrit dans des situations qui relèvent de la chirurgie, sa prescription nécessite l'avis d'une équipe pluridisciplinaire experte dans la prise en charge de la maladie de Cushing, incluant notamment un neurochirurgien expérimenté dans la prise en charge des tumeurs hypophysaires.

#### **4.4. Population cible**

La population cible de SIGNIFOR est représentée par les patients adultes atteints de la maladie de Cushing :

- pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable (notamment difficultés opératoires liées à un adénome invasif, contre-indication lié à l'état du patient, refus du patient) ;
- en cas d'échec de la chirurgie.

Il y a peu de données disponibles concernant l'épidémiologie et la prise en charge de la maladie de Cushing.

D'après les données publiées par Orphanet<sup>15</sup>, la prévalence de la maladie de Cushing est estimée à 4/100 000, soit environ 2 600 patients en France atteints de cette pathologie.

Sur avis d'expert, plus de 80 % des patients atteints d'une maladie de Cushing bénéficient d'une chirurgie hypophysaire en première intention, soit environ 2100 patients.

Il y aurait entre 60 et 90 % de rémission en postopératoire immédiat<sup>16</sup> soit entre 10 et 40 % d'échec immédiat de la chirurgie. Ainsi, le nombre de patients en échec immédiat de la chirurgie serait compris entre 210 et 840.

Parmi les patients en rémission post-opératoire, le pourcentage de récurrence à long terme est estimé à 25 %<sup>17</sup>, soit entre 320 et 470 patients.

Selon le laboratoire, 70 % des patients en échec immédiat ou à long terme de la chirurgie recevront un traitement médicamenteux.

Sur la base des données précédentes, la population cible de SIGNIFOR serait comprise entre 370 et 920 patients par an.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

4.4.1. Conditionnements : Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

4.4.2. Taux de remboursement : 100 %

<sup>15</sup> « Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques », Les cahiers d'Orphanet, Série *Maladies Rares*, Mai 2012, Numéro 2.

<sup>16</sup> Castinetti F., Morange I., Conte-Devolx B. and Brue T. Cushing's disease. Orphanet Journal of Rare Diseases 2012, 7:41.