

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
21 mars 2018

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 21 février 2018
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 21 mars 2018.*

pasiréotide**SIGNIFOR 10 mg, poudre et solvant pour suspension injectable**

Boîte de 1 flacon et 1 seringue préremplie (34009 301 173 9 2)

SIGNIFOR 20 mg, poudre et solvant pour suspension injectable

Boîte de 1 flacon et 1 seringue préremplie (34009 300 014 1 7)

SIGNIFOR 30 mg, poudre et solvant pour suspension injectable

Boîte de 1 flacon et 1 seringue préremplie (34009 301 174 0 8)

SIGNIFOR 40 mg, poudre et solvant pour suspension injectable

Boîte de 1 flacon et 1 seringue préremplie (34009 300 014 2 4)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Code ATC	H01CB05 (antihormone de croissance)
Motif de l'examen	Extension d'indication (SIGNIFOR 20 mg et SIGNIFOR 40 mg) Inscription (SIGNIFOR 10 mg et SIGNIFOR 30 mg)
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Extension d'indication (SIGNIFOR 20 mg et SIGNIFOR 40 mg) : « - 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. » ▪ Inscription (SIGNIFOR 10 mg et SIGNIFOR 30 mg) : « - Traitement de l'acromégalie chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou n'a pas été curative et qui sont insuffisamment contrôlés par un autre analogue de la somatostatine. - 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<u>SIGNIFOR 20 mg et SIGNIFOR 40 mg :</u> Date initiale : 19 novembre 2014 (procédure centralisée) Extension d'indication : 18 septembre 2017 (procédure centralisée) <u>SIGNIFOR 10 mg et SIGNIFOR 30 mg</u> Date initiale : 18 septembre 2017 (procédure centralisée).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Désignation du pasiréotide comme médicament orphelin pour l'acromégalie et la maladie de Cushing : 8 octobre 2009, maintenue par décision du 7 janvier 2015. Liste I Prescription réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabétologie et nutrition ou en médecine interne. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	2017 H Hormones systémiques hormones sexuelles exclues H01 Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues H01C Hormones hypothalamiques H01CB Antihormone de croissance H01CB05 Pasiréotide

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande :

- D'inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités pour des spécialités SIGNIFOR **20 mg** et **40 mg** dans l'**extension d'indication** « 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. ». Ces deux spécialités sont déjà inscrites dans l'indication « Traitement de l'acromégalie chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou n'a pas été curative et qui sont insuffisamment contrôlés par un autre analogue de la somatostatine. » pour laquelle elles ont obtenu un SMR modéré et une ASMR V (avis du 15 avril 2015).

- **D'inscription** sur les listes sécurité sociale et collectivités **de deux nouveaux dosages à 10 mg et 30 mg** dans ces deux indications.

Considérant que dans l'indication de l'acromégalie, ces dosages sont des compléments de gamme, cette indication ne sera pas développée dans cet avis.

Le laboratoire demande un SMR important et une ASMR V dans l'indication concernant la maladie de Cushing.

Les spécialités SIGNIFOR 0,3 mg, 0,6 mg et 0,9 mg (pasiréotide), solution injectable par voie sous cutanée, à administration biquotidienne par le patient lui-même, sont déjà indiquées dans la maladie de Cushing (Avis du 18 juillet 2012).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

SIGNIFOR 20 mg et SIGNIFOR 40 mg :

« - Traitement de l'acromégalie chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou n'a pas été curative et qui sont insuffisamment contrôlés par un autre analogue de la somatostatine.

- 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. ».

SIGNIFOR 10 mg et SIGNIFOR 30 mg

« - Traitement de l'acromégalie chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou n'a pas été curative et qui sont insuffisamment contrôlés par un autre analogue de la somatostatine.

- 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. »

04 POSOLOGIE

Acromégalie

La dose initiale recommandée pour le traitement de l'acromégalie est de 40 mg de pasiréotide toutes les 4 semaines.

La dose peut être augmentée jusqu'à 60 mg au maximum chez les patients dont les taux d'hormone de croissance (GH) et/ou d'IGF-1 (insulin-like growth factor 1) ne sont pas totalement contrôlés après 3 mois de traitement par Signifor à la dose de 40 mg.

La prise en charge d'effets indésirables suspectés ou de réponse exagérée au traitement (IGF-1 < limite inférieure à la normale) peut nécessiter une réduction temporaire de la dose de Signifor. La dose peut être diminuée de façon temporaire ou définitive.

Maladie de Cushing

La dose initiale recommandée pour le traitement de la maladie de Cushing est de 10 mg de pasiréotide par injection intramusculaire profonde toutes les 4 semaines.

Le bénéfice clinique pour le patient doit être évalué après le premier mois de traitement puis de façon régulière. La dose peut être adaptée tous les 2 à 4 mois en fonction de la réponse et de la tolérance. La dose maximale de Signifor pour la maladie de Cushing est de 40 mg toutes les 4 semaines. Si aucun bénéfice clinique n'est observé à la dose maximale tolérée, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

La prise en charge d'effets indésirables ou d'une réponse exagérée au traitement (taux de cortisol < limite inférieure à la normale) peut nécessiter une réduction de dose, l'interruption ou l'arrêt du Signifor.

Passage de la forme sous-cutanée à la forme intramusculaire dans la maladie de Cushing

Aucune donnée clinique n'est disponible sur le passage de la forme sous-cutanée du pasiréotide à la forme intramusculaire. Si un tel changement est nécessaire, la dose initiale recommandée dans le traitement de la maladie de Cushing est de 10 mg de pasiréotide en injection intramusculaire profonde toutes les 4 semaines. La réponse au traitement et la tolérance du patient doivent être surveillées et des ajustements de dose peuvent être nécessaires.

Dose oubliée

Si une dose de Signifor est oubliée, l'injection oubliée doit être administrée le plus rapidement possible. La dose suivante devra être programmée 4 semaines après cette injection afin de reprendre le schéma thérapeutique normal d'une dose toutes les 4 semaines.

Populations particulières

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).

Acromégalie : la dose initiale recommandée chez les patients acromégales présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) est de 20 mg toutes les 4 semaines et la dose maximale recommandée chez ces patients est de 40 mg toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.2).

Maladie de Cushing : la dose initiale recommandée chez les patients présentant une maladie de Cushing associée à une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) est de 10 mg toutes les 4 semaines, et la dose maximale recommandée chez ces patients est de 20 mg toutes les 4 semaines.

Signifor ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C).

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.

Mode d'administration

Signifor doit être administré par injection intramusculaire profonde, par un professionnel de santé expérimenté. La suspension de Signifor doit être préparée juste avant son administration. Il est nécessaire d'alterner les sites d'injections intramusculaires répétées entre les muscles fessiers gauche et droit.

05 BESOIN MEDICAL

La maladie de Cushing est une pathologie rare (sa prévalence est de 4 / 100 000 d'après les données d'Orphanet ¹) due à la présence d'un adénome corticotrope hypophysaire.

Le syndrome de Cushing, consécutif à l'hypersécrétion de cortisol, comporte de nombreux symptômes non spécifiques tels que l'obésité, l'hypertension artérielle, les troubles de la glycorégulation, les symptômes de dépression et des symptômes plus spécifiques : répartition faciotronculaire des graisses, hypercatabolisme cutané (fragilité cutanée, ecchymoses, vergetures), musculaire (amyotrophie proximale) et osseux (ostéoporose).

Les complications de la maladie de Cushing, comprennent une augmentation de la morbidité cardiovasculaire (augmentation de l'incidence des différents facteurs de risque cardiovasculaire : obésité abdominale, diabète et intolérance au glucose, dyslipidémie, hypertension artérielle), des risques thromboemboliques, infectieux, de troubles psychiatriques (dépression, épisodes maniaques ou hypomaniaques, symptômes psychotiques : persécutions/ hallucinations).

La chirurgie hypophysaire par voie trans-sphénoïdale est le traitement de première intention².

En cas d'échec, sont discutés au cas par cas, une reprise de la chirurgie hypophysaire, un traitement médical, une surrénalectomie bilatérale ou une radiothérapie hypophysaire.

¹ Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques. Les Cahiers d'Orphanet. Série maladies rares. n°2, juillet 2017.

². HAS. Guide Médecin. ALD n°31. Syndrome de Cushing. Protocole national de diagnostic et de soins. Septembre 2008.

Les médicaments disponibles indiqués dans la maladie de Cushing sont les spécialités KETOCONAZOLE HRA 200 mg, et SIGNIFOR 0,3 mg, 0,6 mg et 0,9 mg (pasiréotide), solution injectable par voie sous cutanée.

SIGNIFOR solution injectable par voie sous cutanée est administré deux fois par jour par le patient lui-même alors que SIGNIFOR 10 mg, 20 mg, 30 mg et 40 mg solution injectable par voie intramusculaire profonde est administré une fois toutes les 4 semaines par un professionnel de santé expérimenté.

Compte tenu du pourcentage de réponse clinique et/ou biologique et d'arrêts de traitements consécutifs à des événements indésirables observés avec les spécialités KETOCONAZOLE HRA (avis du 20 mai 2015) et SIGNIFOR injectable par voie sous cutanée (avis du 18 juillet 2012), le besoin thérapeutique est partiellement couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Seul le traitement de la maladie de Cushing est concerné par ce chapitre.

06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
SIGNIFOR 0,3 mg, 0,6 mg et 0,9 mg (pasiréotide) Novartis Pharma	Oui	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.	18 juillet 2012	Important	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), [...] 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.	Oui
KETOCONAZOLE HRA (kétocozazole) HRA Pharma	Non	Traitement du syndrome de Cushing endogène chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans.	20 mai 2015	Important	Compte tenu de son efficacité, de sa rapidité d'action et de son profil de tolérance, KETOCONAZOLE HRA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement du syndrome de Cushing endogène chez les adultes et adolescents âgés de plus de 12 ans.	Oui
METYRAPONE HRA PHARMA 250 mg (métyrapone) HRA Pharma	Non	Test pour le diagnostic du déficit en ACTH et le diagnostic différentiel du syndrome de Cushing ACTH- dépendant. Traitement des patients présentant un syndrome de Cushing endogène.	20 juillet 2016	Important	Compte tenu de son efficacité, de sa rapidité d'action et de son profil de tolérance, METYRAPONE HRA PHARMA apporte, au même titre que KETOCONAZOLE HRA, une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans stratégie thérapeutique du syndrome de Cushing endogène qui comprend les traitements cités au paragraphe 06 (excepté METOPIRONE 250 mg car METYRAPONE HRA PHARMA est destiné à remplacer METOPIRONE 250 mg capsule).	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Chirurgie : reprise de la chirurgie hypophysaire, surrénalectomie bilatérale.
Radiothérapie hypophysaire.

► Conclusion

Le traitement de seconde intention après échec de la chirurgie hypophysaire devant être discuté au cas par cas, seuls sont concernés les patients considérés comme éligibles à un traitement médical : dans ce contexte, les médicaments cités dans le tableau ci-dessus sont tous cliniquement pertinents.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé une étude clinique non publiée.

07.1 Efficacité

7.1.1 Méthode

Titre	A randomized, double-blind, multicenter, phase III study to evaluate the efficacy and safety of pasireotide LAR in patients with Cushing's disease
Type de l'étude	Essai contrôlé randomisé 1 :1 en double aveugle, un groupe recevant une dose de départ de SIGNIFOR intramusculaire de 10 mg, l'autre de 30 mg, suivie d'une phase d'extension (en cours au moment de l'analyse des données).
Date et durée de l'étude	Début : 4 novembre 2011 Etude en cours au moment du rapport final : 20 septembre 2016
Objectif de l'étude	Objectif principal : Evaluer l'efficacité et la tolérance de deux schémas de traitement par SIGNIFOR : doses de départ de 10 mg et 30 mg suivies d'une augmentation si nécessaire, chez des patients ayant une maladie de Cushing. Objectif secondaire : Evaluer l'efficacité des doses de 10 et 30 mg après 7 mois chez les patients n'ayant pas eu d'augmentation de dose à M4 (les patients ayant eu une augmentation de dose ont été considérés comme non répondeurs).
METHODE	
Critères de sélection	<u>Principaux critères d'inclusion :</u> <ul style="list-style-type: none">- patients âgés d'au moins 18 ans- ayant une maladie de Cushing persistante ou récidivante ou une maladie de novo et pour qui la chirurgie était contre indiquée ou refusant l'intervention- taux moyen (3 dosages – laboratoire centralisé) de cortisol libre urinaire (CLUm)* $\geq 1,5$ LSN et ≤ 5 LSN- pour les patients ayant déjà un traitement médical, respect d'une période de wash out définie en fonction du traitement reçu, avant les examens d'inclusion <u>Principaux critères de non inclusion</u> <ul style="list-style-type: none">- patients pour qui un traitement chirurgical était envisagé- radiothérapie dans les 10 ans précédents- patients déjà traités par mitotane dans les 6 mois précédents ou par pasiréotide <u>critères d'inclusion dans la phase d'extension</u> <ul style="list-style-type: none">- patient atteignant ou maintenant un CLUm ≤ 1 LSN à M 12 ou dans le cas contraire ayant un bénéfice clinique significatif selon l'opinion de l'investigateur.- ayant une tolérance acceptable au traitement
Cadre et lieu de l'étude	57 centres dans 19 pays
Produits étudiés	Une injection intramusculaire de 10 ou 30 mg selon les groupes tous les 28 jours. La dose administrée pouvait ensuite être augmentée ou diminuée si nécessaire à M4, 7 et 9. La dose était augmentée si le CLUm était $>1,5$ LSN à M4 et >1 LSN à M7 ou M9, sans problème

	de tolérance préalable, de 10 à 30 mg ou de 30 à 40 mg selon le groupe. La dose maximale administrée était 40 mg. La dose pouvait être diminuée en cas de problème de tolérance. La durée du traitement pendant la phase en double aveugle était de 1 an La durée du traitement pendant la phase d'extension était de 12 mois, mais les patients continuant à avoir un bénéfice clinique selon l'investigateur pouvaient continuer leur participation à l'étude au-delà de 24 mois.
Critère de jugement principal	Proportion de patients ayant un CLUm \leq 1 LSN à M7 quelles qu'aient été les adaptations de dose
Critère de jugement secondaire	Principal critère de jugement secondaire - Proportion de patients ayant un CLUm \leq 1 LSN à M7 sans modification de dose à M4 Parmi les autres critères secondaires : - Cortisol sérique - ACTH plasmatique - Signes cliniques d'hypercorticisme : TA, poids, IMC, tour de taille, bilan lipidique, force musculaire, rougeur faciale, hirsutisme, vergetures, ecchymoses, graisse dorsale et supraclaviculaire. - Volume de la tumeur hypophysaire
Taille de l'échantillon	Dans une précédente étude effectuée avec SIGNIFOR SC, le taux de répondeurs (CLUm \leq 1 LSN à M6) dans le groupe traité par 900 μ g x 2/ j était 33% pour les patients ayant un CLUm de départ \leq 5 LSN. Le critère d'adaptation des doses dans la présente étude étant plus souple que dans la précédente, il a été considéré que le taux de répondeurs pour le critère de jugement principal dans chaque groupe de traitement serait au moins égal à 30%. De plus, un taux de réponse supérieur à 15% a été considéré comme un bénéfice cliniquement significatif. Pour un taux de réponse de 30% dans chaque groupe, un nombre de 74 patients par groupe devait permettre de déterminer avec une puissance de 88% si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% du taux de répondeurs dans chaque groupe était supérieure à 15% (méthode exacte de Clopper Pearson). Au minimum 148 patients devaient donc être recrutés.
Méthode de randomisation	La randomisation a été stratifiée sur le CLUm à l'inclusion : 1,5 à 2 LSN (groupe1) et $>$ 2 à 5 LSN (groupe 2)
Méthode d'analyse des résultats	Il n'y a pas eu de comparaison statistique entre les groupes de traitement. Pour chaque groupe, il était considéré qu'un bénéfice cliniquement significatif pour la diminution de CLUm serait établi si la borne inférieure de l'IC95% du critère principal était $>$ à 15%. Les critères de jugement ont été hiérarchisés selon l'ordre suivant : - Critère principal dans le groupe 30 mg - Principal critère secondaire dans le groupe 30 mg - Critère principal dans le groupe 10 mg - Principal critère secondaire dans le groupe 10 mg

LSN : limite supérieure de la normale ; * : moyenne de 3 dosage effectués sur des recueils d'urines de 24h collectés pendant une période de 2 semaines ;

7.1.2 Résultats

7.1.2.1 Caractéristiques et répartition des patients

Tableau 1 : répartition des patients pendant l'étude

	SIGNIFOR 10 mg n=74	SIGNIFOR 30 mg n=76
Patients randomisés et ayant commencé le traitement - n (%) [*]	74 (100)	76 (100)
groupe 1 (CLUm à l'inclusion : 1,5 à $<$ 2 LSN)	25 (33,8)	25 (32,9)
groupe 2 (CLUm à l'inclusion : 2 à 5 LSN)	49 (66,2)	51 (67,1)
Arrêts de traitement pendant la phase en double aveugle	24 (32,4)	22 (28,9)
Patients ayant terminé l'étude en double aveugle	50 (67,6)	54 (71,1)
Patients ayant inclus dans la phase d'extension	40 (54,1)	41 (53,9)
Patients ayant terminé la phase d'extension	1 (1,4) †	0
Raisons d'arrêt de traitement pendant la phase en double aveugle – n (%) :		
Événement indésirable	6 (8,1)	7 (9,2)
Effet du traitement insatisfaisant	7 (9,5)	11 (14,5)
Retrait du consentement	9 (12,2)	2 (2,6)
décès	0	1 (1,3) ‡
violation du protocole	2 (2,7)	1 (1,3)

* : population FAS ; † : au moment du gel des données, 31 patients du groupe 10 mg et 20 patients du groupe 30 mg étaient en cours de phase d'extension ; ‡ : considéré comme non lié au traitement.

Tableau 2 : caractéristiques des patients à l'inclusion

	SIGNIFOR 10 mg n=74	SIGNIFOR 30 mg n=76
Age (ans) moyen ± écart type médiane (étendue)	38,3 ± 12,5 36,0 (20,0-71,0)	38,6 ± 12 37,5 (18,0-66,0)
Femmes	58 (78,4)	60 (78,9)
Hommes	16 (21,6)	16 (21,1)
IMC moyen ± écart type	28,4 ± 6,6	29,5 ± 6,7
Délai entre le diagnostic et le début du traitement étudié (mois)	42,1 ± 56,8	43,7 ± 52,6
- moyenne ± écart type	22,3 (0,9-394,7)	22,4 (0,7-231,9)
- médiane (étendue)		
Maladie de Cushing – n (%)		
- de novo	15 (20,3)	12 (15,8)
- persistante/récurrente	59 (79,7)	64 (84,2)
Chirurgie antérieure – n (%)		
- non	15 (20,3)	12 (15,8)
- oui	59 (79,7)	64 (84,2)
Traitement antérieur– n (%)		
- non	42 (56,8)	46 (60,5)
- oui	32 (43,2)	30 (39,5)
CLUm à l'inclusion (nmol/24h)		
- moyenne ± écart type	462,6 ± 256,4	477,1 ± 331,7
- médiane (étendue)	409,8 (44,7-1432,9)	371,6 (50,8 -1670,0)
Tolérance au glucose à l'inclusion – n (%)		
- diabète*	27 (36,5)	33 (43,4)
- pré-diabète †	12 (16,2)	12 (15,8)
- tolérance au glucose normale‡	35 (47,3)	31 (40,8)

* :patients traités par antidiabétiques ou antécédents de diabète ou HbA1c ≥ 6.5% ou glycémie à jeun ≥ 126 mg/dL ; † : 100 mg/dL ≤ glycémie à jeun <126 mg/dL ou 5.7% ≤ HbA1c <6.5% ; ‡ : glycémie à jeun <100 mg/dL et/ou HbA1c <5.7%.

7.1.2.2 Critère de jugement principal

Tableau 3 : Critère de jugement principal (avec adaptation des doses à M4 - population FAS)

	SIGNIFOR 10 mg n=74	SIGNIFOR 30 mg n=76
Proportion de répondeurs à M7* - n (%) - [IC 95%]	31/74 (41,9) [30,5 ; 53,9]	31/76 (40,8) [29,6 ; 52,7]
Proportion par strate de randomisation M7* - n (%) - [IC 95%]		
- groupe 1	13/25 (52,0) [31,3 ; 72,2]	13/25 (52,0) [31,3 ; 72,2]
- groupe 2	18/49 (36,7) [23,4 ; 51,7]	18/51 (35,3) [22,4 ; 49,9]

* : si la donnée était manquante à M7, elle était remplacée par la dernière donnée disponible entre M4 et M7

Dans les deux groupes de traitement, la borne inférieure de l'IC à 95% du critère principal dans la population FAS totale était supérieure à 15%.

7.1.2.3 Principal critère de jugement secondaire

► Proportion de répondeurs à M7

Parmi les patients n'ayant pas eu d'adaptation de dose à M4, la proportion de répondeurs a été de 28,4% (IC 95% [18,5 ; 40]) dans le groupe 10 mg et 31,6% (IC 95% [21,4 ; 43,2]) dans le groupe 30 mg.

Dans les deux groupes de traitement, la borne inférieure de l'IC à 95% dans la population FAS totale était supérieure à 15%.

7.1.2.4 Autres critères de jugement secondaires

► Modifications du taux plasmatique d'ACTH et du taux sérique de cortisol³

Les taux moyens d'ACTH et de cortisol ont diminué au cours du premier mois de traitement dans les deux groupes et sont restés inférieurs aux taux de départ jusqu'à la fin de la phase en double aveugle.

► Signes cliniques de la maladie de Cushing à M7

Tableau 4 : Evolution des signes cliniques entre l'inclusion et M7

	SIGNIFOR 10 mg - n=74			SIGNIFOR 30 mg - n=76			Total
	Patients contrôlés n=31	Partiellement contrôlés* n=6	Non contrôlés n=37	Patients contrôlés n=31	Partiellement contrôlés* n=12	Non contrôlés n=33	n=150
Critères continus - modification moyenne ± écart-type							
PAS	-10,1 ± 17	-9,8 ± 11	-2,3 ± 13,8	-8,5 ± 15,9	0,5 ± 8,9	-1,9 ± 13,7	-5,6 ± 15
PAD	-6,5 ± 13,1	-9,3 ± 4,6	-2,1 ± 11,3	-5,6 ± 12,8	0 ± 9,1	-1,1 ± 12,1	-3,8 ± 12,1
IMC (kg/m ²)	-0.2 (1.59)	-2.4 (0.85)	-1.0 (1.45)	-2.3 (2.02)	-1.9 (2.91)	-1.2 (1.55)	-1,3 ± 1,9
Poids (kg)	-0,5 ± 4,2	-6.2 ± 1,7)	-2,7 ± 3,8	-5,8 ± 4,8	-4,7 ± 7,4	-3,3 ± 4,1	-3,4 ± 4,8
Cholestérol, total (mmol/L)	-0,3 ± 1	-0,4 ± 0,5	-0,7 ± 1,2	-0,6 ± 0,9	0 ± 0,8	-0,4 ± 1,1	-0,5 ± 1
Triglycerides, (mmol/L)	0,1 ± 0,6	-0,3 ± 0,3	-0,1 ± 0,5	-0,3 ± 0,8	0 ± 0,8	-0,2 ± 0,8	-0,1 ± 0,7
Symptômes – nombre de patients améliorés							
Rougeur faciale-n/N (%)	8/25 (32,0)	3/4 (75,0)	6/23 (26,1)	15/28 (53,6)	5/8 (62,5)	10/20 (50,0)	47/108 (43,5)
Hirsutisme†	4/18 (22,2)	0/3	4/21 (19,0)	7/25 (28,0)	4/6 (66,7)	4/15 (26,7)	23/88 (26,1)
Vergetures	6/25 (24,0)	1/4 (25,0)	5/23 (21,7)	8/28 (28,6)	1/8 (12,5)	4/19 (21,1)	25/107 (23,4)
Ecchymoses	8/25 (32,0)	3/4 (75,0)	2/23 (8,7)	5/28 (17,9)	2/8 (25,0)	1/20 (5,0)	21/108 (19,4)
Graisse supra claviculaire	9/25 (36,0)	3/4 (75,0)	9/23 (39,1)	6/28 (21,4)	5/8 (62,5)	5/20 (25,0)	37/108 (34,3)
Graisse dorsale	4/25 (16,0)	2/4 (50,0)	9/23 (39,1)	10/27 (37,0)	6/8 (75,0)	6/20 (30,0)	37/107 (34,6)
Force musculaire	4/29 (13,8)	0/3	1/24 (4,2)	3/30 (10,0)	0/10	0/26	8/122 (6,6)

* : CLUm >1 mais réduction d'au moins 50% par rapport à l'inclusion ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; IMC : indice de masse corporelle, † : femmes ;

Une évolution favorable de la tension artérielle et du poids a été observée à M7, sans modification notable des autres critères biologiques, notamment le bilan lipidique.

Il a été aussi observé une évolution favorable des symptômes clinique à M7, notamment la rougeur faciale, la distribution de la graisse dorsale et supraclaviculaire, sans relation apparente avec le degré de contrôle du cortisol libre urinaire moyen.

► Volume de la tumeur hypophysaire

Un total de 73/150 patients inclus dans l'étude a eu une mesure du volume de la tumeur hypophysaire à l'inclusion et à M12. Parmi ces 73 patients, 33 (45,2%) ont eu une réduction du volume de la tumeur ≥ 20%. Le pourcentage de réduction a été similaire dans les 2 groupes.

³Signifor-H-C-2052-X-0030-G : EPAR - Assessment Report – Extension. 20 juillet 2017
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002052/WC500238765.pdf

► Qualité de vie

- Questionnaire spécifique de la maladie de Cushing :
L'amélioration du score n'a atteint en aucun point la valeur minimale de 10,1 correspondant à un effet cliniquement significatif.
- Questionnaire SF-12 :
Pour la composante mentale, l'amélioration moyenne du score a atteint la valeur minimale de 3 (effet cliniquement significatif) de M4 à M10. Cependant l'analyse n'a porté que sur 51% de l'effectif total à M4 et 41% à M12.
Pour la composante physique, l'amélioration moyenne du score n'a atteint à aucune évaluation la valeur minimale cliniquement significative de 3.

En l'absence de comparaison statistique entre groupes, au sein desquels une adaptation des doses était autorisée à M4 et des faibles effectifs analysés dans certains sous-groupes, les résultats de ces critères secondaires sont exploratoires.

07.2 Tolérance

7.2.1 Traitements du diabète

A l'inclusion, aucun des patients pré diabétiques ou ayant une tolérance au glucose normale ne prenait de traitement hypoglycémiant. A M12, 27/66 patients ayant une tolérance au glucose normale à l'inclusion et 13/24 patients pré diabétiques à l'inclusion prenaient un traitement hypoglycémiant.

A l'inclusion, 25/60 patients diabétiques n'avaient pas de traitement hypoglycémiant. A M12, 4/60 patients diabétiques n'avaient pas de traitement hypoglycémiant

7.2.2 Evénements indésirables

Tableau 5: répartition des événements indésirables (EI)

	SIGNIFOR 10 mg - n=74	SIGNIFOR 30 mg - n=76
Tous EI – n patients (%)	73 (98,6)	76 (100)
EI liés au traitement – n patients (%)	67 (90,5)	73 (96,1)
EI graves – n patients (%)	21 (28,4)	17 (22,4)
EI graves liés au traitement – n patients (%)	8 (10,8)	4 (5,3)
EI ayant entraîné un arrêt de traitement – n patients (%)	9 (12,2)	10 (13,2)
EI ayant entraîné une interruption et/ou une modification de dose – n patients (%)	17 (23,0)	21 (27,6)
EI ayant nécessité un traitement complémentaire – n patients (%)	71 (95,9)	73 (96,1)
Décès – n patients (%)	0	2 (2,6)

Tableau 6 : événements indésirables les plus fréquents (au moins 10% des patients)

	SIGNIFOR 10 mg - n=74	SIGNIFOR 30 mg - n=76
Tous EI – n patients (%)	73 (98,6)	76 (100)
Hyperglycémie	36 (48,6)	36 (47,4)
Diarrhée – n patients (%)	26 (35,1)	33 (43,4)
Lithiase biliaire – n patients (%)	15 (20,3)	34 (44,7)
Diabète – n patients (%)	14 (18,9)	18 (23,7)
Nausée – n patients (%)	15 (20,3)	16 (21,1)
Fatigue – n patients (%)	12 (16,2)	14 (18,4)
Douleur abdominale – n patients (%)	10 (13,5)	12 (15,8)
Baisse de l'appétit – n patients (%)	3 (4,1)	12 (15,8)
Hypertension – n patients (%)	10 (13,5)	12 (15,8)

Hypoglycémie – n patients (%)	9 (12,2)	12 (15,8)
Rhinopharyngite – n patients (%)	16 (21,6)	12 (15,8)
Oedèmes périphériques – n patients (%)	9 (12,2)	12 (15,8)
Céphalées – n patients (%)	18 (24,3)	10 (13,2)
Infection urinaire – n patients (%)	8 (10,8)	9 (11,8)
Douleur abdominale haute – n patients (%)	3 (4,1)	8 (10,5)
Augmentation de la glycémie – n patients (%)	6 (8,1)	8 (10,5)
Vertige – n patients (%)	9 (12,2)	8 (10,5)
Douleur dorsale – n patients (%)	8 (10,8)	7 (9,2)
Rhume – n patients (%)	12 (16,2)	6 (7,9)
Fatigue – n patients (%)	10 (13,5)	5 (6,6)
Insomnie – n patients (%)	8 (10,8)	5 (6,6)
Arthralgie – n patients (%)	9 (12,2)	3 (3,9)

La plupart des patients ont présenté au moins un événement indésirable. Les plus fréquents ont été la lithiase biliaire, diarrhée et diabète.

Tableau 7 : événements indésirables les plus fréquents liés au traitement

	SIGNIFOR 10 mg - n=74	SIGNIFOR 30 mg - n=76
Tous EI – n patients (%)	67 (90,5)	73 (96,1)
Hyperglycémie – n patients (%)	35 (47,3)	35 (46,1)
Lithiase – n patients (%)	14 (18,9)	33 (43,4)
Diarrhée – n patients (%)	21 (28,4)	27 (35,5)
Diabète – n patients (%)	13 (17,6)	18 (23,7)
Nausée – n patients (%)	11 (14,9)	11 (14,5)
Douleur abdominale – n patients (%)	8 (10,8)	9 (11,8)
Baisse de l'appétit – n patients (%)	2 (2,7)	8 (10,5)
Fatigue – n patients (%)	9 (12,2)	6 (7,9)

Les événements indésirables considérés comme liés au traitement les plus fréquents ont été l'hyperglycémie, la lithiase, la diarrhée et le diabète.

Tableau 8 : événements graves les plus fréquents (survenus chez au moins 2 patients en tout)

	SIGNIFOR 10 mg - n=74	SIGNIFOR 30 mg - n=76
Tous EIG – n patients (%)	21 (28,4)	17 (22,4)
Lithiase – n patients (%)	2 (2,7)	2 (2,6)
Embolie pulmonaire	0	2 (2,6)
Maladie de Cushing	2 (2,7)	1 (1,3)
Baisse de la cortisolémie	1 (1,4)	1 (1,3)
Cancer de l'endomètre – n patients (%)	1 (1,4)	1 (1,3)
Fracture de stress – n patients (%)	2 (2,7)	0

Tableau 9 : événements indésirables ayant entraîné un arrêt de traitement

	SIGNIFOR 10 mg - n=74	SIGNIFOR 30 mg - n=76
Tous EI – n patients (%)	9 (12,2)	10 (13,2)
Diabète – n patients (%)	1 (1,4)	3 (3,9)
Lithiase – n patients (%)	1 (1,4)	2 (2,6)
Hyperglycémie – n patients (%)	2 (2,7)	1 (1,3)
Augmentation des ALAT I – n patients (%)	1 (1,4)	1 (1,3)
Cholécystite – n patients (%)	0	1 (1,3)
Cancer de l'endomètre – n patients (%)	0	1 (1,3)
Anomalie de la fonction hépatique – n patients (%)	0	1 (1,3)
Hyperkaliémie – n patients (%)	0	1 (1,3)
Embolie pulmonaire – n patients (%)	0	1 (1,3)
Ascite – n patients (%)	1 (1,4)	0

hyperbilirubinémie – n patients (%)	1 (1,4)	0
hypercortisolémie – n patients (%)	1 (1,4)	0
Hyperglycémie – n patients (%)	1 (1,4)	0
Cholécystite aiguë – n patients (%)	1 (1,4)	0
Sténose coronaire – n patients (%)	1 (1,4)	0
Augmentation des enzymes hépatiques – n patients (%)	1 (1,4)	0
hypercorticisme – n patients (%)	1 (1,4)	0
Pancréatite oedémateuse – n patients (%)	1 (1,4)	0
Maladie de Cushing – n patients (%)	1 (1,4)	0

Les événements indésirables ayant entraîné un arrêt de traitement et notifiés chez plus d'un patient ont été le diabète, la lithiase biliaire, l'hyperglycémie et l'augmentation des ALAT.

Tableau 10 : événements indésirables d'intérêt particulier

	SIGNIFOR 10 mg - n=74	SIGNIFOR 30 mg - n=76
EI liés à une hyperglycémie – n patients (%)	53 (71.6)	62 (81.6)
EI concernant les voies biliaires	18 (24.3)	34 (44.7)
EI hépatiques	15 (20.3)	15 (19.7)
Bradycardie	4 (5.4)	9 (11.8)
Hypocorticisme	6 (8.1)	7 (9.2)
Baisse des cellules sanguines	6 (8.1)	7 (9.2)
Hypotension	4 (5.4)	5 (6.6)
Pancréatite	2 (2.7)	4 (5.3)
Allongement de QT	2 (2.7)	4 (5.3)
Hypothyroïdie	1 (1.4)	4 (5.3)
Réaction au site d'injection	2 (2.7)	2 (2.6)
Insuffisance en GH	2 (2.7)	0
EI concernant la coagulation	1 (1.4)	0

Les EI ont été répartis en proportions similaires dans les 2 groupes à l'exception de ceux liés à une hyperglycémie, des EI concernant les voies biliaires et la bradycardie, plus fréquents dans le groupe 30 mg.

7.2.3 Plan de gestion des risques (PGR)

Le plan de gestion des risques de SIGNIFOR (mise à jour : 14 juillet 2017) prévoit le suivi des risques suivants :

- risques importants identifiés : hypocorticisme/syndrome de sevrage du cortisol, hyperglycémie, bradycardie, allongement de l'intervalle QT, lithiase biliaire, anomalies hématologiques, augmentation des enzymes hépatiques, réaction au site d'injection, troubles gastro-intestinaux ;
- risques importants potentiels : diminution cliniquement significative de GH/IGF-I, hypothyroïdie, pancréatite, anomalies de la coagulation, hypotension, hypocalcémie, saignements gastro-intestinaux, interaction avec la ciclosporine et les médicaments métabolisés par le CYP3A4, la bromocriptine, les anti-arythmiques et les antidiabétiques, usage hors AMM, réactions allergiques et immunogénicité, croissance tumorale.

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

Un résumé des résultats intermédiaires d'une étude non interventionnelle d'efficacité/sécurité à long terme du pasiréotide administré par voie sous cutanée chez des patients ayant une maladie de Cushing (CSOM230B2410) figure dans ce PGR : la durée médiane d'exposition a été de 22 mois pour les patients ayant commencé le traitement avant leur entrée dans l'étude. Les événements indésirables les plus fréquents ont été des troubles gastro-intestinaux (nausée, diarrhée). La faible incidence des événements indésirables liés à une hyperglycémie serait due au

fait que ceux-ci apparaissent plutôt en début de traitement. Lorsqu'ils sont correctement pris en charge à leur apparition, ils n'ont pas tendance à empirer ensuite. Les événements indésirables concernant la vésicule biliaire, et ceux liés à l'hyperglycémie ont été signalés fréquemment au-delà de 30 mois.

En conclusion, le profil de tolérance du nombre limité de patients traités plus de 30 mois a semblé similaire à celui observé au cours des 30 premiers mois de traitement.

07.3 Résumé & discussion

La spécialité SIGNIFOR (pasiréotide) a été évaluée chez des patients adultes (≥ 18 ans) ayant une maladie de Cushing persistante ou récidivante ou de novo pour qui la chirurgie était contre indiquée ou qui refusaient l'intervention, dans une étude randomisée en double aveugle, en deux groupes parallèles. Les patients d'un groupe étaient traités initialement par 10 et de l'autre par 30 mg administrés par voie intramusculaire tous les 28 jours. La durée de la phase en double aveugle a été de 1 an. La dose administrée pouvait être modifiée à partir de la 4^{ème} injection (M4) en fonction du taux moyen de cortisol libre urinaire (CLUm) et de la tolérance au traitement. La dose maximale autorisée était 40 mg /injection. L'efficacité était évaluée à M7. Il n'était pas prévu de comparaison statistique entre les deux groupes de traitement.

Il n'y a pas non plus eu de comparaison avec les spécialités relevant de la même indication : SIGNIFOR injectable par voie sous cutanée (2 injections /jour) et KETOCONAZOLE.

Le pourcentage d'arrêt de traitement en 1 an a été de 32,4% dans le groupe 10 mg et 28,9% dans le groupe 30 mg. Les principales raisons en ont été un effet du traitement insatisfaisant (plus fréquent dans le groupe 30 mg), le retrait du consentement (sans précision, plus fréquent dans le groupe 10 mg) et la survenue d'événement indésirable, de fréquence similaire dans les 2 groupes.

La proportion de répondeurs à M7 ayant ou non nécessité une adaptation de la dose à M4 a été 41,9% dans le groupe 10 mg et 40,8% dans le groupe 30 mg (critère de jugement principal).

La proportion de répondeurs à M7 n'ayant pas nécessité de modification de la dose initiale a été de 28,4% dans le groupe 10 mg et 31,6% dans le groupe 30 mg (principal critère de jugement secondaire).

Dans les deux cas, la borne inférieure de l'intervalle de confiance de chacun des deux résultats était supérieure à 15%, valeur considérée comme correspondant à un bénéfice cliniquement significatif.

Dans les 2 groupes, une diminution du taux d'ACTH plasmatique, de la cortisolémie, et une amélioration de certains paramètres cliniques d'intérêt (tension artérielle, poids, rougeur faciale notamment) ont été observées, sans relation apparente avec le degré de contrôle du cortisol libre urinaire moyen. Le caractère exploratoire de ces critères et les effectifs limités des sous-groupes ne permettent pas d'évaluer la pertinence clinique de ces évolutions.

Presque tous les patients (99,3%) ont présenté au moins un événement indésirable ; 93,3% ont eu au moins un événement indésirable considéré comme lié au traitement, 12,7% ont eu un événement indésirable responsable d'un arrêt de traitement et 8% ont eu un événement indésirable grave considéré comme lié au traitement.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été l'hyperglycémie (48%), diarrhée (39,3%), lithiase biliaire (32,7%), diabète (21,3%), nausées (20,7%). Ces événements sont aussi ceux le plus fréquemment considéré comme liés au traitement. La proportion de patients prenant un traitement hypoglycémiant a augmenté en cours d'étude.

Parmi les événements indésirables d'intérêt particulier, les plus fréquents ont été ceux liés à une hyperglycémie/diabète (76,7% des patients), ceux concernant les voies biliaires (34,7% des patients), principalement des lithiases biliaires, et les événements indésirables hépatiques (20,0% des patients), principalement une élévation des gamma-GT. Une bradycardie a été signalée chez 8,7% des patients et un allongement de QT chez 4% des patients.

Compte tenu des données d'efficacité modestes portant sur un critère intermédiaire (cortisol urinaire), de la fréquence des événements indésirables, en particulier ceux concernant le métabolisme du glucose, les voies biliaires et la fonction hépatique et en l'absence de comparaison à une spécialité indiquée dans le traitement de la maladie de Cushing, l'impact sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie des spécialités SIGNIFOR injectables par voie intramusculaire n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, les spécialités SIGNIFOR 10,20, 30 et 40 mg n'apportent pas de réponse supplémentaire au besoin de santé médical partiellement couvert identifié.

D'autre part, les spécialités SIGNIFOR pour injection sous-cutanée biquotidienne, doivent être administrées en auto-injection par le patient (le médecin ou un professionnel de santé doit apprendre au patient comment injecter SIGNIFOR par voie sous-cutanée), alors que les spécialités SIGNIFOR pour injection intramusculaire mensuelle doivent être administrées par injection intramusculaire profonde, par un professionnel de santé expérimenté (cf RCP).

07.4 Programme d'études

Le PGR (mise à jour : 14 juillet 2017) mentionne deux études complémentaires concernant la pharmacovigilance :

- Etude CSOM230B2410

Etude non interventionnelle d'efficacité/sécurité à long terme du pasiréotide administré par voie sous cutanée chez des patients ayant une maladie de Cushing.

Début : 28 mars 2013.

Soumission des données intermédiaires 2 ans après le début de l'étude puis annuellement ensuite.

Fin prévue 5 ans après son début.

- Etude CSOM230B2219 :

Etude de phase IV randomisée en ouvert destinée à étudier le traitement de l'hyperglycémie induite par le pasiréotide avec des traitements à base de GLP-1 ou insuline chez des patients adultes ayant une maladie de Cushing ou une acromégalie.

Début : 23 Mai 2014

Soumission des résultats prévue mi - 2018

07.5 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2017), le nombre de prescriptions de la spécialité SIGNIFOR 0,3 mg a été estimé à 87, de SIGNIFOR 0,6 mg à 67 et SIGNIFOR 40 mg à 305. Le faible nombre de prescriptions de ces spécialités ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Les spécialités SIGNIFOR 0,9 mg et 20 mg ne sont pas suffisamment prescrites en ville pour figurer dans ce panel.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE²

Le traitement de la maladie de Cushing a pour objectifs :

- l'exérèse de la lésion tumorale responsable,
- la correction de l'hypercorticisme (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 de microadénome 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 débute 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.

En cas d'échec, sont discutés au cas par cas, une reprise de la chirurgie hypophysaire, un traitement médical, une surrénalectomie bilatérale ou une radiothérapie hypophysaire.

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

Un syndrome 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.

Les traitements médicamenteux ont pour objectif de contrôler l'hypercorticisme et nécessitent une prise au long cours.

Ce sont des traitements de première intention lorsque la chirurgie n'est pas envisageable ou de seconde intention en cas d'échec de la chirurgie.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

9.1.1 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

► La maladie de Cushing est une pathologie rare, liée à un adénome hypophysaire corticotrope. Ses complications, 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

► Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen

► Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses

► Traitement de 1^{ère} intention lorsque la chirurgie n'est pas envisageable et de seconde intention en cas d'échec de la chirurgie ;

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie de Cushing,
- sa rareté,
- le besoin médical partiellement couvert,
- l'absence de démonstration d'impact sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie,
- l'absence d'impact sur l'organisation des soins

SIGNIFOR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SIGNIFOR 10 mg, SIGNIFOR 20 mg, SIGNIFOR 30 mg et SIGNIFOR 40 mg est **important** 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.

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 l'indication « 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 » et aux posologies de l'AMM.

9.1.2 Traitement de l'acromégalie chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou n'a pas été curative et qui sont insuffisamment contrôlés par un autre analogue de la somatostatine

La Commission considère que le service médical rendu par SIGNIFOR 10 mg et SIGNIFOR 30 mg est **modéré** dans le traitement de l'acromégalie chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou n'a pas été curative et qui sont insuffisamment contrôlés par un autre analogue de la somatostatine.

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 l'indication « Traitement de l'acromégalie chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou n'a pas été curative et qui sont insuffisamment contrôlés par un autre analogue de la somatostatine » et aux posologies de l'AMM.

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

9.2.1 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

Prenant en compte :

- l'absence d'étude comparative avec un traitement médicamenteux indiqué dans la maladie de Cushing, en particulier avec SIGNIFOR administré par voie sous cutanée,
- une efficacité modeste portant sur un critère intermédiaire (cortisol urinaire),
- la fréquence des événements indésirables (notamment ceux concernant le métabolisme du glucose et les voies biliaires),

la Commission considère que SIGNIFOR 10 mg, SIGNIFOR 20 mg, SIGNIFOR 30 mg et SIGNIFOR 40 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle 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, qui comprend les comparateurs pertinents (cf. paragraphe 06).

9.2.2 Traitement de l'acromégalie chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou n'a pas été curative et qui sont insuffisamment contrôlés par un autre analogue de la somatostatine

Les spécialités SIGNIFOR 10 mg et SIGNIFOR 30 mg sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

▶ Conditionnements

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

La Commission regrette l'absence d'étude comparative d'efficacité/sécurité avec la forme à administration sous-cutanée de SIGNIFOR.

.

011 ANNEXE

Seuls les paragraphes modifiés figurent dans ce tableau

RCP en vigueur au 9 octobre 2014	RCP en vigueur au moment du dépôt (23/10/2017)
<p>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</p> <p>Signifor 20 mg poudre et solvant pour suspension injectable</p> <p>Signifor 40 mg poudre et solvant pour suspension injectable</p> <p>Signifor 60 mg poudre et solvant pour suspension injectable</p>	<p>1. DÉENOMINATION DU MÉDICAMENT</p> <p>Signifor 10 mg poudre et solvant pour suspension injectable</p> <p>Signifor 20 mg poudre et solvant pour suspension injectable</p> <p>Signifor 30 mg poudre et solvant pour suspension injectable</p> <p>Signifor 40 mg poudre et solvant pour suspension injectable</p> <p>Signifor 60 mg poudre et solvant pour suspension injectable</p>
<p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p><u>Signifor 20 mg poudre et solvant pour suspension injectable</u></p> <p>Un flacon contient 20 mg de pasiréotide (sous forme de pamoate de pasiréotide).</p> <p><u>Signifor 40 mg poudre et solvant pour suspension injectable</u></p> <p>Un flacon contient 40 mg de pasiréotide (sous forme de pamoate de pasiréotide).</p> <p><u>Signifor 60 mg poudre et solvant pour suspension injectable</u></p> <p>Un flacon contient 60 mg de pasiréotide (sous forme de pamoate de pasiréotide).</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>	<p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p><u>Signifor 10 mg poudre et solvant pour suspension injectable</u></p> <p>Un flacon contient 10 mg de pasiréotide (sous forme de pamoate de pasiréotide).</p> <p><u>Signifor 20 mg poudre et solvant pour suspension injectable</u></p> <p>Un flacon contient 20 mg de pasiréotide (sous forme de pamoate de pasiréotide).</p> <p><u>Signifor 30 mg poudre et solvant pour suspension injectable</u></p> <p>Un flacon contient 30 mg de pasiréotide (sous forme de pamoate de pasiréotide).</p> <p><u>Signifor 40 mg poudre et solvant pour suspension injectable</u></p> <p>Un flacon contient 40 mg de pasiréotide (sous forme de pamoate de pasiréotide).</p> <p><u>Signifor 60 mg poudre et solvant pour suspension injectable</u></p> <p>Un flacon contient 60 mg de pasiréotide (sous forme de pamoate de pasiréotide).</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>
<p>3. FORME PHARMACEUTIQUE</p> <p>Poudre et solvant pour suspension injectable.</p> <p>Poudre : poudre légèrement jaunâtre à jaunâtre.</p> <p>Solvant : solution limpide, incolore à légèrement jaune ou légèrement brune.</p>	<p>3. FORME PHARMACEUTIQUE</p> <p>Poudre et solvant pour suspension injectable (poudre pour injection).</p> <p>Poudre : poudre légèrement jaunâtre à jaunâtre.</p> <p>Solvant : solution limpide, incolore à légèrement jaune ou légèrement brune.</p>
<p>4. DONNÉES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>Signifor est indiqué dans le traitement de l'acromégalie chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou n'a pas été curative et qui sont insuffisamment contrôlés par un autre analogue de la somatostatine.</p>	<p>4. INFORMATIONS CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>Traitement de l'acromégalie chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou n'a pas été curative et qui sont insuffisamment contrôlés par un autre analogue de la somatostatine.</p> <p>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.</p> <p>Le dosage à 60 mg doit être réservé au traitement de l'acromégalie.</p>

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose initiale recommandée est de 40 mg de pasiréotide toutes les 4 semaines. La dose peut être augmentée jusqu'à 60 mg au maximum chez les patients dont les taux d'hormone de croissance (GH) et/ou d'IGF-1 (insulin-like growth factor 1) ne sont pas totalement contrôlés après 3 mois de traitement par Signifor à la dose de 40 mg.

La prise en charge d'effets indésirables suspectés ou de réponse exagérée au traitement (IGF-1 < limite inférieure à la normale) peut nécessiter une réduction temporaire de la dose de Signifor. La dose peut être diminuée de façon temporaire ou définitive par paliers de 20 mg.

Populations particulières

Patients âgés (≥ 65 ans)

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Acromégalie

La dose initiale recommandée pour le traitement de l'acromégalie est de 40 mg de pasiréotide toutes les 4 semaines.

La dose peut être augmentée jusqu'à 60 mg au maximum chez les patients dont les taux d'hormone de croissance (GH) et/ou d'IGF-1 (insulin-like growth factor 1) ne sont pas totalement contrôlés après 3 mois de traitement par Signifor à la dose de 40 mg.

La prise en charge d'effets indésirables suspectés ou de réponse exagérée au traitement (IGF-1 < limite inférieure à la normale) peut nécessiter une réduction temporaire de la dose de Signifor. La dose peut être diminuée de façon temporaire ou définitive.

Maladie de Cushing

La dose initiale recommandée pour le traitement de la maladie de Cushing est de 10 mg de pasiréotide par injection intramusculaire profonde toutes les 4 semaines.

Le bénéfice clinique pour le patient doit être évalué après le premier mois de traitement puis de façon régulière. La dose peut être adaptée tous les 2 à 4 mois en fonction de la réponse et de la tolérance. La dose maximale de Signifor pour la maladie de Cushing est de 40 mg toutes les 4 semaines. Si aucun bénéfice clinique n'est observé à la dose maximale tolérée, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

La prise en charge d'effets indésirables ou d'une réponse exagérée au traitement (taux de cortisol < limite inférieure à la normale) peut nécessiter une réduction de dose, l'interruption ou l'arrêt du Signifor.

Passage de la forme sous-cutanée à la forme intramusculaire dans la maladie de Cushing

Aucune donnée clinique n'est disponible sur le passage de la forme sous-cutanée du pasiréotide à la forme intramusculaire. Si un tel changement est nécessaire, la dose initiale recommandée dans le traitement de la maladie de Cushing est de 10 mg de pasiréotide en injection intramusculaire profonde toutes les 4 semaines. La réponse au traitement et la tolérance du patient doivent être surveillées et des ajustements de dose peuvent être nécessaires.

Dose oubliée

Si une dose de Signifor est oubliée, l'injection oubliée doit être administrée le plus rapidement possible. La dose suivante devra être programmée 4 semaines après cette injection afin de reprendre le schéma thérapeutique normal d'une dose toutes les 4 semaines.

Populations particulières

Patients âgés (≥ 65 ans)

<p>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 (voir rubrique 5.2).</p> <p><i>Insuffisance rénale</i> Selon les données limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale, aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).</p> <p><i>Insuffisance hépatique</i> 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 20 mg toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.2). La dose maximale recommandée chez ces patients est de 40 mg toutes les 4 semaines.</p> <p>Signifor ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C) (voir rubriques 4.3 et 4.4).</p> <p><i>Population pédiatrique</i> 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.</p> <p><u>Mode d'administration</u> Signifor doit être administré par injection intramusculaire profonde, par un professionnel de santé expérimenté. La suspension de Signifor doit être préparée juste avant son administration. Il est nécessaire d'alterner les sites d'injections intramusculaires répétées entre les muscles fessiers gauche et droit. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.</p>	<p>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 (voir rubrique 5.2).</p> <p><i>Insuffisance rénale</i> Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).</p> <p><i>Insuffisance hépatique</i> Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A). Acromégalie : la dose initiale recommandée chez les patients acromégales présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) est de 20 mg toutes les 4 semaines et la dose maximale recommandée chez ces patients est de 40 mg toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.2). Maladie de Cushing : la dose initiale recommandée chez les patients présentant une maladie de Cushing associée à une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B) est de 10 mg toutes les 4 semaines, et la dose maximale recommandée chez ces patients est de 20 mg toutes les 4 semaines (voir rubrique 5.2).</p> <p>Signifor ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C) (voir rubriques 4.3 et 4.4).</p> <p><i>Population pédiatrique</i> 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.</p> <p><u>Mode d'administration</u> Signifor doit être administré par injection intramusculaire profonde, par un professionnel de santé expérimenté. La suspension de Signifor doit être préparée juste avant son administration. Il est nécessaire d'alterner les sites d'injections intramusculaires répétées entre les muscles fessiers gauche et droit. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.</p>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Métabolisme glucidique</u> Des modifications de la glycémie ont été fréquemment rapportées chez des volontaires sains et des patients recevant le pasiréotide. Des cas d'hyperglycémie et, moins fréquemment, d'hypoglycémie, ont été rapportés chez les sujets participant aux études cliniques du pasiréotide (voir rubrique 4.8). Dans les deux études pivots menées chez des patients atteints d'acromégalie, l'importance et la fréquence des hyperglycémies observées ont été plus élevées avec Signifor par voie intramusculaire qu'avec le comparateur actif (octréotide par voie intramusculaire ou lanréotide par injection sous-cutanée profonde). Dans une</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Métabolisme glucidique</u> Des modifications de la glycémie ont été fréquemment rapportées chez des volontaires sains et des patients recevant le pasiréotide. Des cas d'hyperglycémie et, moins fréquemment, d'hypoglycémie, ont été rapportés chez les sujets participant aux études cliniques du pasiréotide (voir rubrique 4.8).</p>

~~analyse groupée des deux études pivots, les incidences globales des effets indésirables liés à l'hyperglycémie ont été, pour Signifor par voie intramusculaire, de 58,6 % (tous grades confondus) et 9,9 % (grades 3 et 4 selon les Critères communs de toxicité [CTC]) versus 18,0 % (tous grades confondus) et 1,1 % (grades 3 et 4 selon les CTC) pour le comparateur actif. Dans l'étude pivot ayant inclus des patients insuffisamment contrôlés par un autre analogue de la somatostatine, le pourcentage de patients non préalablement traités par des antidiabétiques qui ont dû commencer un traitement antidiabétique au cours de l'étude a été de 17,5 % et 16,1 % dans les bras Signifor 40 mg et 60 mg versus 1,5 % dans le bras comparateur actif ; dans l'étude pivot ayant inclus des patients n'ayant pas reçu de traitement médical antérieur, le pourcentage de patients qui ont dû commencer un traitement antidiabétique au cours de l'étude a été de 36 % dans le bras Signifor versus 4,4 % dans le bras comparateur actif.~~

Les patients acromégales ayant développé une hyperglycémie répondaient en général au traitement antidiabétique. Lors des études cliniques évaluant pasiréotide, l'hyperglycémie a été peu fréquemment la cause d'une réduction de dose ou d'un arrêt du traitement par pasiréotide.

Le développement d'une hyperglycémie semble être lié à la diminution de la sécrétion d'insuline et d'hormones incrélines (GLP-1 [glucagon-like peptide-1] et GIP [glucose-dependent insulintropic polypeptide]).

Le statut glycémique (glycémie à jeun/hémoglobine A_{1c} [GAJ/HbA_{1c}]) doit être évalué avant l'instauration du traitement par pasiréotide. La surveillance de la glycémie à jeun et de l'HbA_{1c} pendant le traitement doit suivre les recommandations établies. L'auto-surveillance de la glycémie et/ou les dosages de la glycémie à jeun doivent être effectués toutes les semaines pendant les trois premiers mois et régulièrement ensuite, si cela est cliniquement justifié, ainsi que pendant les quatre à six semaines qui suivent une augmentation de dose. De plus, une surveillance de la glycémie à jeun à 4 semaines et de l'HbA_{1c} 3 mois après la fin du traitement doit être réalisée.

En cas de développement d'une hyperglycémie chez un patient traité par Signifor, il est recommandé d'instaurer ou d'adapter le traitement antidiabétique, en suivant les recommandations thérapeutiques établies pour la prise en charge de l'hyperglycémie. Si l'hyperglycémie non contrôlée persiste malgré un traitement médical approprié, la dose de Signifor doit être diminuée ou le traitement arrêté (voir également rubrique 4.5).

Les patients ayant un mauvais contrôle glycémique (défini comme un taux d'HbA_{1c} > 8 % sous traitement antidiabétique) peuvent être plus à risque de développer une hyperglycémie sévère et des complications associées (par exemple une acidocétose). Chez les patients ayant un mauvais contrôle glycémique, la prise en charge et la surveillance du diabète doivent être intensifiées avant l'instauration du traitement par pasiréotide et pendant le traitement.

Les patients ayant développé une hyperglycémie répondaient en général au traitement antidiabétique. Lors des études cliniques évaluant pasiréotide, l'hyperglycémie a été peu fréquemment la cause d'une réduction de dose ou d'un arrêt du traitement par pasiréotide.

Le développement d'une hyperglycémie semble être lié à la diminution de la sécrétion d'insuline et d'hormones incrélines (GLP-1 [glucagon-like peptide-1] et GIP [glucose-dependent insulintropic polypeptide]).

Le statut glycémique (glycémie à jeun/hémoglobine A_{1c} [GAJ/HbA_{1c}]) doit être évalué avant l'instauration du traitement par pasiréotide. La surveillance de la glycémie à jeun et de l'HbA_{1c} pendant le traitement doit suivre les recommandations établies. L'auto-surveillance de la glycémie et/ou les dosages de la glycémie à jeun doivent être effectués toutes les semaines pendant les trois premiers mois et régulièrement ensuite, si cela est cliniquement justifié, ainsi que pendant les quatre à six semaines qui suivent une augmentation de dose. De plus, une surveillance de la glycémie à jeun à 4 semaines et de l'HbA_{1c} 3 mois après la fin du traitement doit être réalisée.

En cas de développement d'une hyperglycémie chez un patient traité par Signifor, il est recommandé d'instaurer ou d'adapter le traitement antidiabétique, en suivant les recommandations thérapeutiques établies pour la prise en charge de l'hyperglycémie. Si l'hyperglycémie non contrôlée persiste malgré un traitement médical approprié, la dose de Signifor doit être diminuée ou le traitement arrêté (voir également rubrique 4.5).

Les patients ayant un mauvais contrôle glycémique (défini comme un taux d'HbA_{1c} > 8 % sous traitement antidiabétique) peuvent être plus à risque de développer une hyperglycémie sévère et des complications associées (par exemple une acidocétose). Chez les patients ayant un mauvais contrôle glycémique, la prise en charge et la surveillance du diabète doivent être intensifiées avant l'instauration du traitement par pasiréotide et pendant le traitement.

Paramètres hépatiques

Des élévations transitoires légères des transaminases sont généralement observées chez les patients traités par le pasiréotide. De rares cas d'élévations concomitantes de l'ALAT (alanine aminotransférase) à $> 3 \times \text{LSN}$ et de la bilirubine à $> 2 \times \text{LSN}$ ont également été observés (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de contrôler la fonction hépatique avant l'instauration du traitement par pasiréotide par voie intramusculaire, dans les deux à trois semaines qui suivent le début du traitement, puis tous les mois pendant trois mois. Par la suite, la fonction hépatique doit être surveillée quand cela est cliniquement indiqué.

Les patients qui présentent une augmentation des taux de transaminases doivent être suivis à intervalles fréquents jusqu'au retour des valeurs aux niveaux pré-thérapeutiques. Le traitement par pasiréotide doit être arrêté si le patient développe un ictère ou d'autres signes évocateurs d'une dysfonction hépatique cliniquement significative, en cas d'augmentation prolongée de l'ASAT (aspartate aminotransférase) ou de l'ALAT à $\geq 5 \times \text{LSN}$ ou en cas d'élévations simultanées de l'ALAT ou de l'ASAT à $> 3 \times \text{LSN}$ et de la bilirubine à $> 2 \times \text{LSN}$. Après l'arrêt du traitement par pasiréotide, les patients doivent être surveillés jusqu'à la résolution des problèmes. Le traitement ne doit pas être repris si les anomalies de la fonction hépatique sont suspectées d'être liées à pasiréotide.

Evénements cardiovasculaires

Des cas de bradycardie ont été rapportés avec pasiréotide (voir rubrique 4.8). Une surveillance étroite est recommandée chez les patients présentant une cardiopathie et/ou des facteurs de risque de bradycardie, par exemple antécédents de bradycardie cliniquement significative ou d'infarctus du myocarde aigu, bloc cardiaque de haut degré, insuffisance cardiaque congestive (classe NYHA III ou IV), angor instable, tachycardie ventriculaire soutenue, fibrillation ventriculaire. Une adaptation de la dose des médicaments tels que bêta-bloquants, inhibiteurs calciques ou médicaments destinés à contrôler l'équilibre électrolytique peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.5).

Dans deux études spécifiques menées chez des volontaires sains avec la formulation sous-cutanée, le pasiréotide a entraîné un allongement de l'intervalle QT sur l'ECG. La pertinence clinique de cet allongement n'est pas connue. Les études cliniques de phase III réalisées chez des patients acromégales n'ont identifié aucune différence cliniquement significative en termes d'allongement de l'intervalle QT entre pasiréotide administré par voie intramusculaire et les analogues de la somatostatine utilisés comme comparateurs actifs. Tous les événements liés à l'allongement de l'intervalle QT ont été transitoires et se sont résolus sans intervention thérapeutique.

Aucun épisode de torsades de pointes n'a été observé dans les études cliniques réalisées avec pasiréotide.

Paramètres hépatiques

Des élévations transitoires légères des transaminases sont généralement observées chez les patients traités par le pasiréotide. De rares cas d'élévations concomitantes de l'ALAT (alanine aminotransférase) à $> 3 \times \text{LSN}$ et de la bilirubine à $> 2 \times \text{LSN}$ ont également été observés (voir rubrique 4.8). Il est recommandé de contrôler la fonction hépatique avant l'instauration du traitement par pasiréotide par voie intramusculaire, dans les deux à trois semaines qui suivent le début du traitement, puis tous les mois pendant trois mois. Par la suite, la fonction hépatique doit être surveillée quand cela est cliniquement indiqué.

Les patients qui présentent une augmentation des taux de transaminases doivent être suivis à intervalles fréquents jusqu'au retour des valeurs aux niveaux pré-thérapeutiques. Le traitement par pasiréotide doit être arrêté si le patient développe un ictère ou d'autres signes évocateurs d'une dysfonction hépatique cliniquement significative, en cas d'augmentation prolongée de l'ASAT (aspartate aminotransférase) ou de l'ALAT à $\geq 5 \times \text{LSN}$ ou en cas d'élévations simultanées de l'ALAT ou de l'ASAT à $> 3 \times \text{LSN}$ et de la bilirubine à $> 2 \times \text{LSN}$. Après l'arrêt du traitement par pasiréotide, les patients doivent être surveillés jusqu'à la résolution des problèmes. Le traitement ne doit pas être repris si les anomalies de la fonction hépatique sont suspectées d'être liées à pasiréotide.

Evénements cardiovasculaires

Des cas de bradycardie ont été rapportés avec pasiréotide (voir rubrique 4.8). Une surveillance étroite est recommandée chez les patients présentant une cardiopathie et/ou des facteurs de risque de bradycardie, par exemple antécédents de bradycardie cliniquement significative ou d'infarctus du myocarde aigu, bloc cardiaque de haut degré, insuffisance cardiaque congestive (classe NYHA III ou IV), angor instable, tachycardie ventriculaire soutenue, fibrillation ventriculaire. Une adaptation de la dose des médicaments tels que bêta-bloquants, inhibiteurs calciques ou médicaments destinés à contrôler l'équilibre électrolytique peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.5).

Dans deux études spécifiques menées chez des volontaires sains avec la formulation sous-cutanée, le pasiréotide a entraîné un allongement de l'intervalle QT sur l'ECG. La pertinence clinique de cet allongement n'est pas connue. Les études cliniques de phase III réalisées chez des patients acromégales n'ont identifié aucune différence cliniquement significative en termes d'allongement de l'intervalle QT entre pasiréotide administré par voie intramusculaire et les analogues de la somatostatine utilisés comme comparateurs actifs. Tous les événements liés à l'allongement de l'intervalle QT ont été transitoires et se sont résolus sans intervention thérapeutique.

Aucun épisode de torsades de pointes n'a été observé dans les études cliniques réalisées avec pasiréotide.

Le pasiréotide doit être utilisé avec prudence et le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement évalué chez les patients présentant un risque significatif d'allongement de l'intervalle QTc, par exemple en cas de :

- syndrome du QT long congénital.
- cardiopathie non contrôlée ou sévère incluant infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive, angor instable ou bradycardie cliniquement significative.
- traitement par des antiarythmiques ou par d'autres substances connues pour entraîner un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.5).
- hypokaliémie et/ou hypomagnésémie.

Il est recommandé de réaliser un ECG de référence avant l'instauration du traitement par Signifor. Il est conseillé de contrôler si l'intervalle QTc est modifié 21 jours après le début du traitement et lorsque cela est cliniquement indiqué par la suite. L'hypokaliémie et/ou l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant le début du traitement par Signifor et surveillées régulièrement pendant le traitement.

Hypocortisolisme

~~Le traitement par Signifor peut entraîner une suppression rapide de la sécrétion d'ACTH (hormone corticotrope). Des cas peu fréquents d'hypocortisolisme ont été rapportés lors des études cliniques qui ont évalué le pasiréotide chez des patients atteints d'acromégalie.~~

Il est donc nécessaire de surveiller et d'informer les patients sur les signes et symptômes associés à l'hypocortisolisme (par exemple faiblesse, fatigue, anorexie, nausées, vomissements, hypotension, hyperkaliémie, hyponatrémie, hypoglycémie). En cas d'hypocortisolisme documenté, un traitement de substitution temporaire par stéroïde exogène (hydrocortisone, glucocorticoïde) et/ou une réduction de la dose ou l'interruption du traitement par Signifor peuvent s'avérer nécessaires.

Vésicule biliaire et événements associés

~~La lithiase biliaire est un effet indésirable connu associé à l'utilisation au long cours d'analogues de la somatostatine et elle a été rapportée fréquemment dans les études cliniques menées avec pasiréotide (voir rubrique 4.8). Il est donc recommandé de pratiquer une échographie de la vésicule biliaire avant l'instauration du traitement par Signifor et à intervalles de 6 à 12 mois pendant le traitement. Chez les patients traités par Signifor, la présence de calculs biliaires est généralement asymptomatique ; les lithiases symptomatiques doivent être prises en charge conformément à la pratique clinique.~~

Hormones hypophysaires

Le pasiréotide doit être utilisé avec prudence et le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement évalué chez les patients présentant un risque significatif d'allongement de l'intervalle QTc, par exemple en cas de :

- syndrome du QT long congénital.
- cardiopathie non contrôlée ou sévère incluant infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive, angor instable ou bradycardie cliniquement significative.
- traitement par des antiarythmiques ou par d'autres substances connues pour entraîner un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.5).
- hypokaliémie et/ou hypomagnésémie.

Il est recommandé de réaliser un ECG de référence avant l'instauration du traitement par Signifor. Il est conseillé de contrôler si l'intervalle QTc est modifié 21 jours après le début du traitement et lorsque cela est cliniquement indiqué par la suite. L'hypokaliémie et/ou l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant le début du traitement par Signifor et surveillées régulièrement pendant le traitement.

Hypocortisolisme

La suppression de la sécrétion d'ACTH (hormone corticotrope) peut conduire à un hypocortisolisme chez les patients traités par Signifor.

Il est donc nécessaire de surveiller et d'informer les patients sur les signes et symptômes associés à l'hypocortisolisme (par exemple faiblesse, fatigue, anorexie, nausées, vomissements, hypotension, hyperkaliémie, hyponatrémie, hypoglycémie). En cas d'hypocortisolisme documenté, un traitement de substitution temporaire par stéroïde exogène (hydrocortisone, glucocorticoïde) et/ou une réduction de la dose ou l'interruption du traitement par Signifor peuvent s'avérer nécessaires. Les diminutions rapides des taux de cortisol peuvent être associées à des diminutions de la numération des globules blancs.

Vésicule biliaire et événements associés

La lithiase biliaire est un effet indésirable connu aux analogues de la somatostatine et elle a été rapportée fréquemment dans les études cliniques menées avec pasiréotide (voir rubrique 4.8). Il est donc recommandé de pratiquer une échographie de la vésicule biliaire avant l'instauration du traitement par Signifor et à intervalles de 6 à 12 mois pendant le traitement. Chez les patients traités par Signifor, la présence de calculs biliaires est généralement asymptomatique ; les lithiases symptomatiques doivent être prises en charge conformément à la pratique clinique.

Hormones hypophysaires

L'activité pharmacologique de pasiréotide simulant celle de la somatostatine, un freinage des hormones hypophysaires autres que la GH et/ou l'IGF-1 ne peut pas être exclu. Une surveillance de la fonction hypophysaire (par exemple TSH/T4 libre, ACTH/cortisol) avant l'instauration du traitement par Signifor et régulièrement pendant le traitement doit être envisagée quand cela est cliniquement indiqué.

Effet sur la fertilité féminine

Les bénéfices thérapeutiques d'une diminution du taux d'hormone de croissance (GH) et d'une normalisation de la concentration d'IGF-1 (insulin-like growth factor 1) peuvent restaurer la fertilité chez les patientes présentant une acromégalie.

Il est conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception adéquate, si nécessaire, au cours du traitement par Signifor (voir rubrique 4.6).

Anomalies de la coagulation

Les patients présentant un allongement significatif du taux de prothrombine (TP) et du temps de céphaline activé (TCA) ou les patients recevant des anticoagulants dérivés de la coumarine ou dérivés de l'héparine ont été exclus des études cliniques réalisées avec pasiréotide, car le profil de tolérance de l'association avec ces anticoagulants n'a pas été établi. Si l'utilisation concomitante d'anticoagulants dérivés de la coumarine ou dérivés de l'héparine et de Signifor par voie intramusculaire ne peut être évitée, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière afin de détecter toute modification des paramètres de la coagulation (TP et TCA) et la dose d'anticoagulants doit être adaptée en conséquence.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation de pasiréotide chez la femme enceinte sont limitées. Les études effectuées chez l'animal avec pasiréotide administré par voie sous-

L'activité pharmacologique de pasiréotide simulant celle de la somatostatine, un freinage des hormones hypophysaires autres que la GH et/ou l'IGF-1 chez les patients ayant une acromégalie et l'ACTH/cortisol chez les patients présentant une maladie de Cushing ne peut pas être exclu. Une surveillance de la fonction hypophysaire (par exemple TSH/T4 libre) avant l'instauration du traitement par Signifor et régulièrement pendant le traitement doit être envisagée quand cela est cliniquement indiqué.

Effet sur la fertilité féminine

Les bénéfices thérapeutiques d'une diminution du taux d'hormone de croissance (GH) et d'une normalisation de la concentration d'IGF-1 (insulin-like growth factor 1) chez les patientes présentant une acromégalie et d'une diminution ou d'une normalisation des taux sériques de cortisol chez les patientes présentant une maladie de Cushing peuvent restaurer la fertilité. Il est conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception adéquate, si nécessaire, au cours du traitement par Signifor (voir rubrique 4.6).

Anomalies de la coagulation

Les patients présentant un allongement significatif du taux de prothrombine (TP) et du temps de céphaline activé (TCA) ou les patients recevant des anticoagulants dérivés de la coumarine ou dérivés de l'héparine ont été exclus des études cliniques réalisées avec pasiréotide, car le profil de tolérance de l'association avec ces anticoagulants n'a pas été établi. Si l'utilisation concomitante d'anticoagulants dérivés de la coumarine ou dérivés de l'héparine et de Signifor par voie intramusculaire ne peut être évitée, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière afin de détecter toute modification des paramètres de la coagulation (TP et TCA) et la dose d'anticoagulants doit être adaptée en conséquence.

Insuffisance rénale

En raison de l'augmentation de l'exposition au médicament sous sa forme non liée, Signifor doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère ou d'une maladie rénale terminale (voir rubrique 5.2).

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, ce qui signifie qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation de pasiréotide chez la femme enceinte sont limitées. Les études effectuées chez l'animal avec pasiréotide administré par voie sous-

<p>cutanée ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'utilisation de pasiréotide n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (voir rubrique 4.4).</p> <p><u>Allaitement</u> On ne sait pas si pasiréotide est excrété dans le lait maternel. Les données disponibles chez les rattes ayant reçu pasiréotide par voie sous-cutanée ont mis en évidence l'excrétion du pasiréotide dans le lait (voir rubrique 5.3). L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Signifor.</p> <p><u>Fécondité</u> On ne sait pas si le pasiréotide a un effet sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez le rat dans lesquelles pasiréotide était administré par voie sous-cutanée ont mis en évidence des effets sur les paramètres de la reproduction chez la femelle (voir rubrique 5.3).</p>	<p>cutanée ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'utilisation de pasiréotide n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (voir rubrique 4.4).</p> <p><u>Allaitement</u> On ne sait pas si pasiréotide est excrété dans le lait maternel. Les données disponibles chez les rattes ayant reçu pasiréotide par voie sous-cutanée ont mis en évidence l'excrétion du pasiréotide dans le lait (voir rubrique 5.3). L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Signifor.</p> <p><u>Fertilité</u> Les études effectuées chez le rat dans lesquelles pasiréotide était administré par voie sous-cutanée ont mis en évidence des effets sur les paramètres de la reproduction chez la femelle (voir rubrique 5.3). La pertinence clinique de ces effets chez l'homme n'est pas connue.</p>
<p>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Signifor n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés d'être prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines s'ils ressentent une fatigue, une sensation d'étourdissement ou des maux de tête pendant le traitement par Signifor.</p>	<p>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Signifor peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés d'être prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines s'ils ressentent une fatigue, une sensation d'étourdissement ou des maux de tête pendant le traitement par Signifor.</p>
<p>4.8 Effets indésirables <u>Synthèse du profil de sécurité</u> Le profil de tolérance a été évalué sur la base de 491 patients acromégales ayant reçu pasiréotide (419 patients ont reçu pasiréotide par voie intramusculaire et 72 par voie sous-cutanée) au cours des études de phases I, II et III. Le profil de tolérance de pasiréotide administré par voie intramusculaire s'est révélé comparable à celui de la classe des analogues de la somatostatine, à l'exception d'hyperglycémies de grade et de fréquence plus élevés observées avec pasiréotide par voie intramusculaire.</p> <p>Selon les données de sécurité groupées issues des études de phase III C2305 et C2402, les effets indésirables les plus fréquents (incidence \geq 1/10) ont été les suivants (par ordre décroissant) : diarrhée (plus fréquente dans l'étude C2305), lithiase biliaire, hyperglycémie (plus fréquente dans l'étude C2402) et diabète. Les effets indésirables de grades 3 et 4 selon les Critères Communs de Toxicité ont été liés essentiellement à l'hyperglycémie.</p>	<p>4.8 Effets indésirables <u>Synthèse du profil de sécurité</u> Le profil de tolérance de pasiréotide administré par voie intramusculaire s'est révélé comparable à celui de la classe des analogues de la somatostatine, à l'exception d'hyperglycémies de grade et de fréquence plus élevés observées avec pasiréotide par voie intramusculaire. Le profil de tolérance de pasiréotide administré par voie intramusculaire était largement similaire dans les deux indications acromégalie et maladie de cushing.</p> <p><u>Acromégalie</u> Pour l'acromégalie, le profil de tolérance a été évalué sur la base de 491 patients ayant reçu pasiréotide (419 patients ont reçu pasiréotide par voie intramusculaire et 72 par voie sous-cutanée) au cours des études de phases I, II et III.</p> <p>Selon les données de sécurité groupées issues des études de phase III C2305 et C2402, les effets indésirables les plus fréquents (incidence \geq 1/10) ont été les suivants (par ordre décroissant) : diarrhée (plus fréquente dans l'étude C2305), lithiase biliaire, hyperglycémie (plus fréquente dans l'étude C2402) et diabète. Les effets indésirables de grades 3 et 4 selon les Critères Communs de Toxicité (CTC) ont été liés essentiellement à l'hyperglycémie.</p> <p><u>Maladie de Cushing</u></p>

Pour la maladie de Cushing, le profil de tolérance de la formulation intramusculaire a été évalué sur la base de 150 patients ayant reçu pasiréotide dans l'étude de phase III G2304 (durée médiane d'exposition : 57 semaines). Les patients ont été randomisés dans un rapport 1:1 pour recevoir des doses initiales de 10 mg ou de 30 mg de pasiréotide, avec possibilité d'adaptation posologique jusqu'à une dose maximale de 40 mg tous les 28 jours. Les effets indésirables les plus fréquents (incidence $\geq 1/10$) dans l'étude de phase III G2304 ont été l'hyperglycémie, la diarrhée, la lithiase biliaire et le diabète. La fréquence et la sévérité des effets indésirables tendaient à être plus élevées avec la dose initiale > 30 mg, mais ces tendances n'étaient pas observées pour tous les effets indésirables.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables indiqués dans le Tableau 1 incluent les événements rapportés pivots avec la formulation intramusculaire chez les patients présentant une acromégalie et une maladie de Cushing. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes principale MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, < 1/10) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100).

Tableau 1 Effets indésirables du pasiréotide par voie intramusculaire, selon le terme privilégié

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, < 1/10)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie	
Affections endocriniennes		Insuffisance surrénalienne*	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie, diabète	Diabète de type 2, intolérance au glucose	
Affections du système nerveux		Céphalées, vertiges	
Affections cardiaques		Bradycardie sinusale**, allongement de l'intervalle QT	

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés jusqu'à la date de clôture de l'analyse groupée des études C2305 et C2402 sont présentés dans le Tableau 1. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes principale MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, < 1/10) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100).

Tableau 1 Effets indésirables du pasiréotide par voie intramusculaire, selon le terme privilégié, observés dans les deux études de phase III menées chez des patients présentant une acromégalie

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, < 1/10)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie	
Affections endocriniennes		Insuffisance surrénalienne*	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie, diabète	Diabète de type 2, intolérance au glucose	
Affections du système nerveux		Céphalées, vertiges	
Affections cardiaques		Bradycardie sinusale**, allongement de l'intervalle QT	

Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Nausées, distension abdominale, douleur abdominale					
Affections hépatobiliaires	Lithiase biliaire						
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Alopécie					
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réaction au site d'injection***					
Investigations		Augmentation de l'hémoglobine glyquée, élévation des alanines aminotransférases, élévation de la glycémie, élévation de la créatine phosphokinase (CPK) sanguine	Elévation de l'amylase				
<p>* Insuffisance surrénalienne englobe les termes privilégiés suivants: insuffisance surrénalienne et diminution de la cortisolémie. ** Bradycardie sinusale englobe les termes privilégiés suivants : bradycardie et bradycardie sinusale. *** Réaction au site d'injection englobe les termes privilégiés suivants : douleur au site d'injection, nodule au site d'injection, gêne au niveau du site d'injection, ecchymose au site d'injection, prurit au site d'injection, réaction au site d'injection et gonflement au site d'injection.</p>							
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, nausées, douleur abdominale*	Nausées, Distension abdominale, douleur abdominale, vomissements					l'intervalle QT
Affections hépatobiliaires	Lithiase biliaire	Cholécystite*, cholestase					
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Alopécie, prurit					
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réaction au site d'injection***					
Investigations		Augmentation de l'hémoglobine glyquée, élévation des alanines aminotransférases, élévation des aspartates aminotransférases, élévation des gamma-glutamyltransférases, élévation de la glycémie, élévation de la créatine phosphokinase (CPK) sanguine, élévation de la lipase	Elévation de l'amylase, allongement du temps de Quick				
<p>* Termes groupés : L'insuffisance surrénalienne inclut l'insuffisance surrénalienne et la diminution de la cortisolémie. La bradycardie sinusale englobe les termes privilégiés suivants : inclut la bradycardie et la bradycardie sinusale. Les douleurs abdominales incluent les douleurs abdominales et les douleurs abdominales hautes. Les réactions au site d'injection incluent la douleur au site d'injection, le nodule au site d'injection, la gêne au niveau du site d'injection, l'ecchymose au site d'injection, le prurit au site d'injection, la réaction au site d'injection et le gonflement au site d'injection. La cholécystite inclut la cholécystite aiguë et la cholécystite chronique. La fatigue inclut la fatigue et l'asthénie.</p>							

Description d'effets indésirables sélectionnés

Troubles du métabolisme glucidique

L'élévation de la glycémie à jeun a été l'anomalie biologique de grade 3 à 4 la plus fréquente dans les deux études de phase III. Dans l'étude C2305, des élévations de la glycémie à jeun ont été rapportées pour le grade 3 chez 9,7 % et 0,6 % des patients avec acromégalie traités respectivement par pasiréotide par voie intramusculaire et octréotide par voie intramusculaire et pour le grade 4 chez respectivement 0,6 % et 0 % des patients. Dans l'étude C2402, des élévations de la glycémie à jeun de grade 3 ont été rapportées chez 14,3 % et 17,7 % des patients avec acromégalie traités respectivement par pasiréotide par voie intramusculaire 40 mg et 60 mg, et chez aucun patient dans le groupe traité par le comparateur actif. Deux cas d'urgences liées à une hyperglycémie (acidocétose diabétique et coma hyperglycémique diabétique) ont été rapportés à la suite d'une augmentation de la dose de pasiréotide à 60 mg chez des patients naïfs de traitement médical ; l'un chez un patient présentant une hyperglycémie non traitée et HbA_{1c} > 8 % avant l'initiation de pasiréotide et l'autre chez un patient présentant une hyperglycémie non traitée et une glycémie à jeun de 359 mg/dl, respectivement. Dans les deux études, les valeurs moyennes de la glycémie à jeun et de l'HbA_{1c} atteignent leur niveau maximal durant les trois premiers mois de traitement par pasiréotide par voie intramusculaire. Chez les patients n'ayant pas reçu de traitement médical antérieur (étude C2305), l'augmentation moyenne absolue de la glycémie à jeun et de l'HbA_{1c} chez tous les patients traités par pasiréotide par voie intramusculaire a été similaire à la plupart des temps d'évaluation, quelles que soient les valeurs initiales.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Troubles du métabolisme glucidique

Acromégalie

Chez les patients acromégales, l'élévation de la glycémie à jeun a été l'anomalie biologique de grade 3 à 4 la plus fréquente dans les deux études de phase III. Dans l'étude C2305, des élévations de la glycémie à jeun ont été rapportées pour le grade 3 chez 9,7 % et 0,6 % des patients avec acromégalie traités respectivement par pasiréotide par voie intramusculaire et octréotide par voie intramusculaire et pour le grade 4 chez respectivement 0,6 % et 0 % des patients. Dans l'étude C2402, des élévations de la glycémie à jeun de grade 3 ont été rapportées chez 14,3 % et 17,7 % des patients avec acromégalie traités respectivement par pasiréotide par voie intramusculaire 40 mg et 60 mg, et chez aucun patient dans le groupe traité par le comparateur actif. Deux cas d'urgences liées à une hyperglycémie (acidocétose diabétique et coma hyperglycémique diabétique) ont été rapportés à la suite d'une augmentation de la dose de pasiréotide à 60 mg chez des patients naïfs de traitement médical ; l'un chez un patient présentant une hyperglycémie non traitée et HbA_{1c} > 8 % avant l'initiation de pasiréotide et l'autre chez un patient présentant une hyperglycémie non traitée et une glycémie à jeun de 359 mg/dl, respectivement. Dans les deux études, les valeurs moyennes de la glycémie à jeun et de l'HbA_{1c} atteignent leur niveau maximal durant les trois premiers mois de traitement par pasiréotide par voie intramusculaire. Chez les patients n'ayant pas reçu de traitement médical antérieur (étude C2305), l'augmentation moyenne absolue de la glycémie à jeun et de l'HbA_{1c} chez tous les patients traités par pasiréotide par voie intramusculaire a été similaire à la plupart des temps d'évaluation, quelles que soient les valeurs initiales.

Dans les deux études pivots menées chez des patients atteints d'acromégalie, l'importance et la fréquence des hyperglycémies observées ont été plus élevées avec Signifor par voie intramusculaire qu'avec le comparateur actif (octréotide par voie intramusculaire ou lanréotide par injection sous-cutanée profonde). Dans une analyse poolée des deux études pivots, les incidences globales des effets indésirables liés à l'hyperglycémie ont été, pour Signifor par voie intramusculaire, de 58,6 % (tous grades confondus) et 9,9 % (grades 3 et 4 CTC) versus 18,0 % (tous grades confondus) et 1,1 % (grades 3 et 4 CTC) pour le comparateur actif. Dans l'étude pivot ayant inclus des patients insuffisamment contrôlés par un autre analogue de la somatostatine, la proportion de patients non préalablement traités par des antidiabétiques qui ont dû commencer un traitement antidiabétique au cours de l'étude a été de 17,5 % et 16,1 % dans les bras Signifor 40 mg et 60 mg versus 1,5 % dans le bras comparateur actif. Dans l'étude pivot ayant inclus des patients n'ayant pas reçu de traitement médical antérieur, le pourcentage de patients qui ont dû commencer un traitement antidiabétique au cours de l'étude a

été de 36 % dans le bras Signifor versus 4,4 % dans le bras comparateur actif.

Maladie de Cushing

Chez les patients présentant une maladie de Cushing, l'élévation de la glycémie à jeun a été l'anomalie biologique de grade 3 CTC la plus fréquente (14,7 % des patients) dans l'étude de phase III G2304 ; aucun cas de Grade 4 n'a été rapporté. Les augmentations moyennes de l'HbA_{1c} ont été moins prononcées chez les patients qui avaient une glycémie normale lors de l'inclusion dans l'étude comparativement aux patients pré-diabétiques ou aux patients diabétiques. Les augmentations des valeurs moyennes de la glycémie à jeun ont été fréquentes au cours du premier mois de traitement, une diminution et une stabilisation étant observées les mois suivants. Les augmentations de la glycémie à jeun et de l'HbA_{1c} ont été dose-dépendantes, et les valeurs ont généralement diminué à l'arrêt du pasiréotide administré par voie intramusculaire mais sont restées supérieures aux valeurs initiales. Les incidences globales des effets indésirables liés à l'hyperglycémie ont été de 75,3 % (tous grades confondus) et de 22,7 % (grade 3 CTC). Les effets indésirables de type hyperglycémie et diabète ont entraîné la sortie de l'étude de 3 (2,0 %) et 4 patients (2,7 %) respectivement.

Les élévations de la glycémie à jeun et de l'HbA_{1c} observées avec pasiréotide administré par voie intramusculaire sont réversibles après l'arrêt du traitement.

Il est recommandé de surveiller la glycémie chez les patients traités par Signifor (voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinales

Des affections gastro-intestinales ont été rapportées fréquemment chez les patients traités par Signifor. Ces effets ont été généralement de faible grade, n'ont pas nécessité d'intervention et ont régressé avec la poursuite du traitement. Chez les patients acromégales, les affections gastro-intestinales ont été moins fréquentes chez les patients insuffisamment contrôlés que chez les patients n'ayant pas reçu de traitement médical antérieur.

Réactions au site d'injection

Dans les études de phase III, les réactions au site d'injection (ex : douleur au site d'injection, gêne au niveau du site d'injection) ont toutes essentiellement été de sévérité grade 1 ou 2. L'incidence de ces événements était plus élevée durant les trois premiers mois de traitement. Dans les études sur l'acromégalie, les événements étaient comparables entre patients traités par pasiréotide administré par voie intramusculaire et patients traités par ocréotide administré par voie intramusculaire, et étaient moins fréquents chez les patients insuffisamment contrôlés que chez les patients n'ayant pas reçu de traitement médical antérieur.

Allongement de l'intervalle QT

Les élévations de la glycémie à jeun et de l'HbA_{1c} observées avec pasiréotide administré par voie intramusculaire sont réversibles après l'arrêt du traitement.

Il est recommandé de surveiller la glycémie chez les patients traités par Signifor (voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinales

Des affections gastro-intestinales ont été rapportées fréquemment chez les patients traités par Signifor. Ces effets ont été généralement de faible grade, n'ont pas nécessité d'intervention et ont régressé avec la poursuite du traitement. Les affections gastro-intestinales ont été moins fréquentes chez les patients insuffisamment contrôlés que chez les patients n'ayant pas reçu de traitement médical antérieur.

Réactions au site d'injection

Dans les études de phase III, les réactions au site d'injection (ex : douleur au site d'injection, gêne au niveau du site d'injection) ont toutes été de sévérité grade 1 ou 2 et étaient comparables chez les patients traités par pasiréotide par voie intramusculaire et chez les patients traités par ocréotide par voie intramusculaire. L'incidence de ces événements était plus élevée durant les trois premiers mois de traitement. Les événements indésirables relatifs aux réactions au site d'injection ont été moins fréquents chez les patients insuffisamment contrôlés que chez les patients n'ayant pas reçu de traitement médical antérieur.

Allongement de l'intervalle QT

Dans l'étude C2305, la proportion de patients ayant nouvellement présenté des modifications notables des intervalles QT/QTc a été, jusqu'à la phase de cross-over, comparable dans le groupe traité par pasiréotide par voie intramusculaire et le groupe traité par octréotide par voie intramusculaire avec peu de valeurs hors norme notables. ~~Aucun patient n'a présenté d'intervalle QTcF > 500 ms.~~ Un intervalle QTcF > 480 ms a été rapporté chez 3 patients dans le groupe traité par pasiréotide par voie intramusculaire versus 2 dans le groupe traité par octréotide par voie intramusculaire, et un allongement de l'intervalle QTcF > 60 ms par rapport à la valeur initiale a été rapporté respectivement chez 2 patients versus 1. Dans l'étude C2402, la seule élévation notable fut un intervalle QTcF > 480 ms chez 1 patient du groupe traité par pasiréotide 40 mg par voie intramusculaire.

Enzymes hépatiques

Des élévations transitoires des enzymes hépatiques ont été rapportées avec les analogues de la somatostatine et ont également été observées chez les sujets sains et les patients recevant du pasiréotide dans les études cliniques. Les élévations ont été la plupart du temps asymptomatiques, de faible grade et réversibles avec la poursuite du traitement. Quelques cas d'élévations concomitantes de l'ALAT à > 3 x LSN et de la bilirubine à > 2 x LSN ont été observés avec la formulation sous-cutanée, mais pas chez les patients ~~avec acromégalie~~ traités par pasiréotide par voie intramusculaire. Tous les cas d'élévations concomitantes observés ont été identifiés au cours des dix jours suivant l'instauration du traitement. Les patients ont récupéré sans séquelles cliniques et les résultats des tests de la fonction hépatique sont revenus aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement.

La surveillance des enzymes hépatiques est recommandée avant et pendant le traitement par Signifor (voir rubrique 4.4) si elle est cliniquement justifiée.

Enzymes pancréatiques

Des élévations asymptomatiques de la lipase et de l'amylase ont été observées chez des patients recevant du pasiréotide dans les études cliniques. Les élévations ont été généralement asymptomatiques, de faible grade et réversibles avec la poursuite du traitement. La pancréatite est un effet indésirable potentiel du traitement par les analogues de la somatostatine en raison de l'association entre lithiase biliaire et pancréatite aiguë.

Déclaration des effets indésirables suspectés

Dans l'étude C2305 sur l'acromégalie, la proportion de patients ayant nouvellement présenté des modifications notables des intervalles QT/QTc a été, jusqu'à la phase de cross-over, comparable dans le groupe traité par pasiréotide par voie intramusculaire et le groupe traité par octréotide par voie intramusculaire avec peu de valeurs hors norme notables. Un intervalle QTcF > 480 ms a été rapporté chez 3 patients dans le groupe traité par pasiréotide par voie intramusculaire versus 2 dans le groupe traité par octréotide par voie intramusculaire, et un allongement de l'intervalle QTcF > 60 ms par rapport à la valeur initiale a été rapporté respectivement chez 2 patients versus 1. Dans l'étude C2402, la seule élévation notable fut un intervalle QTcF > 480 ms chez 1 patient du groupe traité par pasiréotide 40 mg par voie intramusculaire. Dans l'étude G2304 sur la maladie de Cushing, un intervalle QTcF > 480 ms a été rapporté chez 2 patients. ~~Aucun intervalle QTcF > 500 ms n'a été observé dans aucune des études pivots.~~

Enzymes hépatiques

Des élévations transitoires des enzymes hépatiques ont été rapportées avec les analogues de la somatostatine et ont également été observées chez les sujets sains et les patients recevant du pasiréotide dans les études cliniques. Les élévations ont été la plupart du temps asymptomatiques, de faible grade et réversibles avec la poursuite du traitement. Quelques cas d'élévations concomitantes de l'ALAT à > 3 x LSN et de la bilirubine à > 2 x LSN ont été observés avec la formulation sous-cutanée, mais pas chez les patients traités par pasiréotide par voie intramusculaire. Tous les cas d'élévations concomitantes observés ont été identifiés au cours des dix jours suivant l'instauration du traitement. Les patients ont récupéré sans séquelles cliniques et les résultats des tests de la fonction hépatique sont revenus aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement.

La surveillance des enzymes hépatiques est recommandée avant et pendant le traitement par Signifor (voir rubrique 4.4) si elle est cliniquement justifiée.

Enzymes pancréatiques

Des élévations asymptomatiques de la lipase et de l'amylase ont été observées chez des patients recevant du pasiréotide dans les études cliniques. Les élévations ont été généralement asymptomatiques, de faible grade et réversibles avec la poursuite du traitement. La pancréatite est un effet indésirable potentiel du traitement par les analogues de la somatostatine en raison de l'association entre lithiase biliaire et pancréatite aiguë.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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 – voir [Annexe V](#).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones hypophysaires et hypothalamiques et analogues, somatostatine et analogues, code ATC : H01CB05

Mécanisme d'action

Le pasiréotide est un nouvel analogue de la somatostatine injectable, de forme hexapeptide cyclique. Comme les hormones peptidiques naturelles, la somatostatine-14 et la somatostatine-28 (appelée également SRIF [*Somatotropin Release Inhibiting Factor*]) et les autres analogues de la somatostatine, le pasiréotide exerce son activité biologique en se liant aux récepteurs à la somatostatine (SSTR). Cinq sous-types de récepteurs à la somatostatine ont été identifiés : SSTR1, 2, 3, 4 et 5. Ces sous-types de récepteurs sont exprimés dans différents tissus dans les conditions physiologiques normales. Les analogues de la somatostatine se lient aux récepteurs SSTR avec différentes puissances (voir Tableau 2). Pasiréotide se lie avec une haute affinité à quatre des cinq sous-types SSTR.

Tableau 2 Affinités de liaison de la somatostatine (SRIF-14), du pasiréotide, de l'octréotide et du lantréotide aux cinq sous-types de récepteurs SSTR humains (SSTR1-5)

Substance active	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
Somatostatine (SRIF-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
Pasiréotide	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	> 1 000	0,16±0,01
Octréotide	280±80	0,38±0,08	7,1±1,4	> 1 000	6,3±1,0
Lantréotide	180±20	0,54±0,08	14±9	230±40	17±5

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± erreur type de la moyenne des valeurs CI_{50} exprimées en nmol/l.

Effets pharmacodynamiques

Les récepteurs à la somatostatine sont exprimés dans de nombreux tissus, en particulier dans les tumeurs neuroendocrines qui sécrètent une quantité excessive d'hormones, incluant la GH dans l'acromégalie.

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 – voir [Annexe V](#).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hormones hypophysaires et hypothalamiques et analogues, somatostatine et analogues, eCode ATC : H01CB05

Mécanisme d'action

Le pasiréotide est un nouvel analogue de la somatostatine injectable, de forme hexapeptide cyclique. Comme les hormones peptidiques naturelles, la somatostatine-14 et la somatostatine-28 (appelée également SRIF [*Somatotropin Release Inhibiting Factor*]) et les autres analogues de la somatostatine, le pasiréotide exerce son activité biologique en se liant aux récepteurs à la somatostatine (SSTR). Cinq sous-types de récepteurs à la somatostatine ont été identifiés : SSTR1, 2, 3, 4 et 5. Ces sous-types de récepteurs sont exprimés dans différents tissus dans les conditions physiologiques normales. Les analogues de la somatostatine se lient aux récepteurs SSTR avec différentes puissances (voir Tableau 2). Pasiréotide se lie avec une haute affinité à quatre des cinq sous-types SSTR.

Tableau 2 Affinités de liaison de la somatostatine (SRIF-14), du pasiréotide, de l'octréotide et du lantréotide aux cinq sous-types de récepteurs de la somatostatine humaine (SSTR1-5)

Substance active	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
Somatostatine (SRIF-14)	0,93±0,12	0,15±0,02	0,56±0,17	1,5±0,4	0,29±0,04
Pasiréotide	9,3±0,1	1,0±0,1	1,5±0,3	> 1 000	0,16±0,01
Octréotide	280±80	0,38±0,08	7,1±1,4	> 1 000	6,3±1,0
Lantréotide	180±20	0,54±0,08	14±9	230±40	17±5

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± erreur type de la moyenne des valeurs CI_{50} exprimées en nmol/l.

Effets pharmacodynamiques

Les récepteurs à la somatostatine sont exprimés dans de nombreux tissus, en particulier dans les tumeurs neuroendocrines qui sécrètent une quantité excessive d'hormones, incluant la GH dans l'acromégalie et l'ACTH dans la maladie de Cushing.

Les études *in vitro* ont montré une surexpression des récepteurs SSTR5 par les

En raison de son profil de liaison aux récepteurs de la somatostatine étendu, pasiréotide peut stimuler les sous-types de récepteurs SSTR2 et SSTR5 intervenant dans l'inhibition de la sécrétion de GH et d'IGF-1 et, par conséquent, être efficace dans le traitement de l'acromégalie.

Métabolisme du glucose

Dans une étude du mécanisme d'action randomisée et conduite en double aveugle chez des volontaires sains, l'apparition d'une hyperglycémie avec pasiréotide administré par voie sous-cutanée à des doses de 0,6 mg et 0,9 mg deux fois par jour a été relié à la diminution significative de la sécrétion d'insuline ainsi que d'hormones incrétones (c'est-à-dire, de GLP-1 [glucagon-like peptide-1] et de GIP [glucose-dependent insulinotropic polypeptide]). Pasiréotide n'a pas modifié la sensibilité à l'insuline.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité du pasiréotide par voie intramusculaire a été démontrée dans deux études multicentriques de phase III.

Etude C2402, patients insuffisamment contrôlés

L'étude C2402 était une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en groupes parallèles, à trois bras, évaluant pasiréotide par voie intramusculaire 40 mg et 60 mg en double aveugle par rapport à octréotide par voie intramusculaire 30 mg ou lanréotide en injection sous-cutanée profonde 120 mg en ouvert chez des patients acromégales insuffisamment contrôlés. Au total, 198 patients ont été randomisés pour recevoir pasiréotide par voie intramusculaire 40 mg (n = 65), pasiréotide par voie intramusculaire 60 mg (n = 65) ou un comparateur actif (n = 68). Cent quatre-vingt douze patients ont été traités. Au total, 181 patients ont terminé la phase principale (24 semaines) de l'étude.

Dans l'étude C2402, les patients insuffisamment contrôlés étaient définis comme des patients ayant une concentration moyenne de GH (profil à partir de 5 points sur 2 heures) supérieure à 2,5 µg/L et une concentration d'IGF-1 ajustée en fonction de l'âge et du sexe supérieure à 1,3 x LSN. Les patients devaient avoir été traités avec les doses maximales indiquées d'octréotide par voie

cellules tumorales corticotropes chez les patients présentant une maladie de Cushing, tandis que les autres sous-types de récepteurs ne sont pas exprimés ou sont exprimés à un niveau plus faible. Pasiréotide se lie à quatre des cinq sous-types de récepteurs et les active, en particulier SSTR5, dans les cellules corticotropes des adénomes sécrétant de l'ACTH, ce qui entraîne l'inhibition de la sécrétion d'ACTH.

En raison de son profil de liaison aux récepteurs de la somatostatine étendu, pasiréotide peut stimuler les sous-types de récepteurs SSTR2 et SSTR5 intervenant dans l'inhibition de la sécrétion de GH et d'IGF-1 et, par conséquent, être efficace dans le traitement de l'acromégalie.

Métabolisme du glucose

Dans une étude du mécanisme d'action randomisée et conduite en double aveugle chez des volontaires sains, l'apparition d'une hyperglycémie avec pasiréotide administré par voie sous-cutanée à des doses de 0,6 mg et 0,9 mg deux fois par jour a été relié à la diminution significative de la sécrétion d'insuline ainsi que d'hormones incrétones (c'est-à-dire, de GLP-1 [glucagon-like peptide-1] et de GIP [glucose-dependent insulinotropic polypeptide]). Pasiréotide n'a pas modifié la sensibilité à l'insuline.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du pasiréotide par voie intramusculaire a été démontrée dans deux études multicentriques de phase III menées chez des patients présentant une acromégalie et dans une étude multicentrique de phase III chez des patients présentant une maladie de Cushing.

Etude C2402 dans l'acromégalie, patients insuffisamment contrôlés

L'étude C2402 était une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en groupes parallèles, à trois bras, évaluant pasiréotide par voie intramusculaire 40 mg et 60 mg en double aveugle par rapport à octréotide par voie intramusculaire 30 mg ou lanréotide en injection sous-cutanée profonde 120 mg en ouvert chez des patients acromégales insuffisamment contrôlés. Au total, 198 patients ont été randomisés pour recevoir pasiréotide par voie intramusculaire 40 mg (n = 65), pasiréotide par voie intramusculaire 60 mg (n = 65) ou un comparateur actif (n = 68). Cent quatre-vingt douze patients ont été traités. Au total, 181 patients ont terminé la phase principale (24 semaines) de l'étude.

Dans l'étude C2402, les patients insuffisamment contrôlés étaient définis comme des patients ayant une concentration moyenne de GH (profil à partir de 5 points sur 2 heures) supérieure à 2,5 µg/L et une concentration d'IGF-1 ajustée en fonction de l'âge et du sexe supérieure à 1,3 x LSN. Les patients devaient avoir été traités avec les doses maximales indiquées d'octréotide par voie

intramusculaire (30 mg) ou de lanréotide en injection sous-cutanée profonde (120 mg) pendant au moins 6 mois avant la randomisation. Les trois quarts des patients avaient préalablement été traités par octréotide par voie intramusculaire et un quart par lanréotide en injection sous-cutanée profonde. Près de la moitié des patients avaient déjà reçu un traitement médical autre que des analogues de la somatostatine pour leur acromégalie. Deux tiers des patients avaient préalablement fait l'objet d'une intervention chirurgicale. Les concentrations moyennes initiales de GH étaient de 17,6 µg/L, 12,1 µg/L et 9,5 µg/L dans les groupes recevant 40 mg, 60 mg et le comparateur actif, respectivement. Les concentrations moyennes initiales d'IGF-1 étaient de 2,6, 2,8 et 2,9 x LSN, respectivement.

Le critère d'efficacité principal était le pourcentage de patients ayant obtenu un contrôle biologique (défini par une concentration moyenne de GH < 2,5 µg/L et une normalisation de la concentration d'IGF-1 ajustée en fonction de l'âge et du sexe) à la semaine 24 avec pasiréotide par voie intramusculaire 40 mg ou 60 mg par rapport au comparateur actif en traitement continu (octréotide par voie intramusculaire 30 mg ou lanréotide en injection sous-cutanée profonde 120 mg), séparément. Le critère d'efficacité principal de l'étude a été satisfait pour les deux doses de pasiréotide administré par voie intramusculaire. Le pourcentage de patients ayant obtenu un contrôle biologique à 24 semaines était de 15,4 % (valeur p = 0, 0006) et 20,0 % (valeur p <0, 0001) pour le pasiréotide par voie intramusculaire 40 mg et 60 mg, respectivement, versus zéro dans le bras traité par le comparateur actif (Tableau 3).

Tableau 3 Principaux résultats à la semaine 24 (étude C2402)

	Signifor voie intramusculaire 40 mg N = 65 n (%), valeur p	Signifor voie intramusculaire 60 mg N = 65 n (%), valeur p	Comparateur actif N = 68 n (%)
GH < 2,5 µg/L et IGF-1 normalisée*	10 (15,4 %), p = 0,0006	13 (20,0 %), p < 0,0001	0 (0 %)
Normalisation de l'IGF-1	16 (24,6 %), p < 0,0001	17 (26,2 %), p < 0,0001	0 (0 %)
GH < 2,5 µg/L	23 (35,4 %)-	28 (43,1 %)-	9 (13,2 %)

* Critère d'évaluation principal (les patients ayant une concentration d'IGF-1 inférieure à la limite inférieure de la normale (LIN) n'étaient pas considérés comme « répondeurs »).

Chez les patients traités par pasiréotide par voie intramusculaire qui ont présenté une diminution des concentrations de GH et d'IGF-1, ces modifications sont survenues durant les 3 premiers mois de traitement et se sont maintenues jusqu'à

intramusculaire (30 mg) ou de lanréotide en injection sous-cutanée profonde (120 mg) pendant au moins 6 mois avant la randomisation. Les trois quarts des patients avaient préalablement été traités par octréotide par voie intramusculaire et un quart par lanréotide en injection sous-cutanée profonde. Près de la moitié des patients avaient déjà reçu un traitement médical autre que des analogues de la somatostatine pour leur acromégalie. Deux tiers des patients avaient préalablement fait l'objet d'une intervention chirurgicale. Les concentrations moyennes initiales de GH étaient de 17,6 µg/L, 12,1 µg/L et 9,5 µg/L dans les groupes recevant 40 mg, 60 mg et le comparateur actif, respectivement. Les concentrations moyennes initiales d'IGF-1 étaient de 2,6, 2,8 et 2,9 x LSN, respectivement.

Le critère d'efficacité principal était le pourcentage de patients ayant obtenu un contrôle biologique (défini par une concentration moyenne de GH < 2,5 µg/L et une normalisation de la concentration d'IGF-1 ajustée en fonction de l'âge et du sexe) à la semaine 24 avec pasiréotide par voie intramusculaire 40 mg ou 60 mg par rapport au comparateur actif en traitement continu (octréotide par voie intramusculaire 30 mg ou lanréotide en injection sous-cutanée profonde 120 mg), séparément. Le critère d'efficacité principal de l'étude a été satisfait pour les deux doses de pasiréotide administré par voie intramusculaire. Le pourcentage de patients ayant obtenu un contrôle biologique à 24 semaines était de 15,4 % (valeur p = 0, 0006) et 20,0 % (valeur p <0, 0001) pour le pasiréotide par voie intramusculaire 40 mg et 60 mg, respectivement, versus zéro dans le bras traité par le comparateur actif (Tableau 3).

Tableau 3 Principaux résultats à la semaine 24 (étude C2402)

	Signifor voie intramusculaire 40 mg N = 65 n (%), valeur p	Signifor voie intramusculaire 60 mg N = 65 n (%), valeur p	Comparateur actif N = 68 n (%)
GH < 2,5 µg/L et IGF-1 normalisée*	10 (15,4 %), p = 0,0006	13 (20,0 %), p < 0,0001	0 (0 %)
Normalisation de l'IGF-1	16 (24,6 %), p < 0,0001	17 (26,2 %), p < 0,0001	0 (0 %)
GH < 2,5 µg/L	23 (35,4 %)-	28 (43,1 %)-	9 (13,2 %)

* Critère d'évaluation principal (les patients ayant une concentration d'IGF-1 inférieure à la limite inférieure de la normale (LIN) n'étaient pas considérés comme « répondeurs »).

Chez les patients traités par pasiréotide par voie intramusculaire qui ont présenté une diminution des concentrations de GH et d'IGF-1, ces modifications sont survenues durant les 3 premiers mois de traitement et se sont maintenues jusqu'à

la semaine 24.

Le pourcentage de patients ayant présenté une diminution ou aucune modification du volume de la tumeur hypophysaire à la semaine 24 était de 81,0 % et 70,3 % avec pasiréotide par voie intramusculaire 40 mg et 60 mg, respectivement, versus 50,0 % avec le comparateur actif. En outre, le pourcentage de patients ayant présenté une diminution du volume tumoral d'au moins 25 % était plus élevé dans les bras traités par pasiréotide par voie intramusculaire (18,5 % et 10,8 % pour 40 mg et 60 mg, respectivement) que dans le bras traité par le comparateur actif (1,5 %).

L'évaluation de la qualité de vie liée à la santé mesurée à l'aide du questionnaire AcroQol a montré, entre le début de l'étude et la semaine 24, une amélioration statistiquement significative des scores relatifs aux dimensions physique, psychologique, apparence, et global dans le groupe recevant 60 mg et du sous-score de la dimension physique dans le groupe recevant 40 mg. Les modifications observées dans le groupe traité par ocréotide par voie intramusculaire ou lanréotide en injection sous-cutanée profonde n'étaient pas statistiquement significatives. L'amélioration observée jusqu'à la semaine 24 entre les groupes de traitement n'était pas non plus statistiquement significative.

Etude C2305, patients n'ayant reçu aucun traitement médical antérieur

Une étude de phase III, multicentrique, randomisée et en aveugle a été menée pour évaluer la sécurité et l'efficacité de pasiréotide par voie intramusculaire versus ocréotide par voie intramusculaire chez des patients présentant une acromégalie active et n'ayant reçu aucun traitement médical antérieur. Au total, 358 patients ont été randomisés et traités. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 dans l'un des deux groupes de traitement, au sein de chacune des deux strates suivantes : 1) patients ayant fait l'objet d'une ou plusieurs interventions chirurgicales hypophysaires mais n'ayant pas reçu de traitement médical ou 2) patients *de novo* présentant un adénome hypophysaire visible à l'IRM et ayant refusé de se faire opérer ou pour qui la chirurgie hypophysaire était contre-indiquée.

Les deux groupes de traitement étaient bien équilibrés en termes de caractéristiques démographiques et pathologiques initiales. Le pourcentage de patients n'ayant fait l'objet d'aucune intervention chirurgicale hypophysaire (*de novo*) était de 59,7 % dans le groupe traité par pasiréotide par voie intramusculaire et de 56 % dans le groupe traité par ocréotide par voie intramusculaire.

La dose initiale était de 40 mg pour pasiréotide par voie intramusculaire et de 20 mg pour ocréotide par voie intramusculaire. Une augmentation de la dose pour une meilleure efficacité était autorisée à la discrétion des investigateurs

la semaine 24.

Le pourcentage de patients ayant présenté une diminution ou aucune modification du volume de la tumeur hypophysaire à la semaine 24 était de 81,0 % et 70,3 % avec pasiréotide par voie intramusculaire 40 mg et 60 mg, respectivement, versus 50,0 % avec le comparateur actif. En outre, le pourcentage de patients ayant présenté une diminution du volume tumoral d'au moins 25 % était plus élevé dans les bras traités par pasiréotide par voie intramusculaire (18,5 % et 10,8 % pour 40 mg et 60 mg, respectivement) que dans le bras traité par le comparateur actif (1,5 %).

L'évaluation de la qualité de vie liée à la santé mesurée à l'aide du questionnaire AcroQol a montré, entre le début de l'étude et la semaine 24, une amélioration statistiquement significative des scores relatifs aux dimensions physique, psychologique, apparence, et global dans le groupe recevant 60 mg et du sous-score de la dimension physique dans le groupe recevant 40 mg. Les modifications observées dans le groupe traité par ocréotide par voie intramusculaire ou lanréotide en injection sous-cutanée profonde n'étaient pas statistiquement significatives. L'amélioration observée jusqu'à la semaine 24 entre les groupes de traitement n'était pas non plus statistiquement significative.

Etude C2305 dans l'acromégalie, patients n'ayant reçu aucun traitement médical antérieur

Une étude de phase III, multicentrique, randomisée et en aveugle a été menée pour évaluer la sécurité et l'efficacité de pasiréotide par voie intramusculaire versus ocréotide par voie intramusculaire chez des patients présentant une acromégalie active et n'ayant reçu aucun traitement médical antérieur. Au total, 358 patients ont été randomisés et traités. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 dans l'un des deux groupes de traitement, au sein de chacune des deux strates suivantes : 1) patients ayant fait l'objet d'une ou plusieurs interventions chirurgicales hypophysaires mais n'ayant pas reçu de traitement médical ou 2) patients *de novo* présentant un adénome hypophysaire visible à l'IRM et ayant refusé de se faire opérer ou pour qui la chirurgie hypophysaire était contre-indiquée.

Les deux groupes de traitement étaient bien équilibrés en termes de caractéristiques démographiques et pathologiques initiales. Le pourcentage de patients n'ayant fait l'objet d'aucune intervention chirurgicale hypophysaire (*de novo*) était de 59,7 % dans le groupe traité par pasiréotide par voie intramusculaire et de 56 % dans le groupe traité par ocréotide par voie intramusculaire.

La dose initiale était de 40 mg pour pasiréotide par voie intramusculaire et de 20 mg pour ocréotide par voie intramusculaire. Une augmentation de la dose pour une meilleure efficacité était autorisée à la discrétion des investigateurs

après trois et six mois de traitement si les paramètres biologiques montraient une concentration moyenne de GH \geq 2,5 μ g/L et/ou d'IGF-1 > LSN (pour l'âge et le sexe). La dose maximale autorisée était de 60 mg pour pasiréotide par voie intramusculaire et de 30 mg pour octréotide par voie intramusculaire.

Le critère d'efficacité principal était la proportion de patients ayant présenté une diminution de la concentration moyenne de GH inférieure à 2,5 μ g/L et une normalisation de la concentration d'IGF-1 (pour l'âge et le sexe) à 12 mois. Le critère d'efficacité principal a été satisfait ; le pourcentage de patients ayant obtenu un contrôle biologique était de 31,3 % et 19,2 % pour pasiréotide par voie intramusculaire et octréotide par voie intramusculaire, respectivement, mettant ainsi en évidence un résultat significativement supérieur, sur le plan statistique, en faveur de pasiréotide par voie intramusculaire (valeur p = 0,007) (Tableau 4).

Tableau 4 Principaux résultats à 12 mois – étude de phase III chez des patients acromégales

	Pasiréotide voie intramusculaire n N = 176 (%)	Octréotide voie intramusculaire n N = 182 (%)	Valeur p
GH < 2,5 μ g/L et IGF-1 normalisée*	31,3 %	19,2%	p = 0,007
GH < 2,5 μ g/L et IGF-1 \leq LSN	35,8 %	20,9 %	-
IGF-1 normalisée	38,6 %	23,6 %	p = 0,002
GH < 2,5 μ g/L	48,3 %	51,6 %	p = 0,536

* Critère d'évaluation principal (les patients ayant une concentration d'IGF-1 inférieure à la limite inférieure de la normale (LIN) n'étaient pas considérés comme « répondeurs »).

LSN = limite supérieure de la normale

Un contrôle biologique a été obtenu rapidement au cours de l'étude (à 3 mois) par une proportion de patients plus élevée dans le bras traité par pasiréotide par voie intramusculaire que dans le bras traité par octréotide par voie intramusculaire (30,1 % et 21,4 %) et a été maintenu lors de toutes les évaluations suivantes durant la phase principale.

A 12 mois, la diminution du volume tumoral était comparable dans les deux groupes de traitement ainsi que chez les patients ayant fait l'objet et n'ayant pas fait l'objet d'une intervention chirurgicale hypophysaire antérieure. Le pourcentage de patients ayant présenté une diminution du volume tumoral supérieure à 20 % à 12 mois était de 80,8 % pour pasiréotide par voie intramusculaire et de 77,4 % pour octréotide par voie intramusculaire.

L'évaluation de la qualité de vie liée à la santé à l'aide du questionnaire AcroQol a montré à 12 mois une amélioration statistiquement significative des scores relatifs

après trois et six mois de traitement si les paramètres biologiques montraient une concentration moyenne de GH \geq 2,5 μ g/L et/ou d'IGF-1 > LSN (pour l'âge et le sexe). La dose maximale autorisée était de 60 mg pour pasiréotide par voie intramusculaire et de 30 mg pour octréotide par voie intramusculaire.

Le critère d'efficacité principal était la proportion de patients ayant présenté une diminution de la concentration moyenne de GH inférieure à 2,5 μ g/L et une normalisation de la concentration d'IGF-1 (pour l'âge et le sexe) à 12 mois. Le critère d'efficacité principal a été satisfait ; le pourcentage de patients ayant obtenu un contrôle biologique était de 31,3 % et 19,2 % pour pasiréotide par voie intramusculaire et octréotide par voie intramusculaire, respectivement, mettant ainsi en évidence un résultat significativement supérieur, sur le plan statistique, en faveur de pasiréotide par voie intramusculaire (valeur p = 0,007) (Tableau 4).

Tableau 4 Principaux résultats à 12 mois – étude de phase III chez des patients acromégales

	Pasiréotide voie intramusculaire n N = 176 (%)	Octréotide voie intramusculaire n N = 182 (%)	Valeur p
GH < 2,5 μ g/L et IGF-1 normalisée*	31,3 %	19,2%	p = 0,007
GH < 2,5 μ g/L et IGF-1 \leq LSN	35,8 %	20,9 %	-
IGF-1 normalisée	38,6 %	23,6 %	p = 0,002
GH < 2,5 μ g/L	48,3 %	51,6 %	p = 0,536

* Critère d'évaluation principal (les patients ayant une concentration d'IGF-1 inférieure à la limite inférieure de la normale (LIN) n'étaient pas considérés comme « répondeurs »).

LSN = limite supérieure de la normale

Un contrôle biologique a été obtenu rapidement au cours de l'étude (à 3 mois) par une proportion de patients plus élevée dans le bras traité par pasiréotide par voie intramusculaire que dans le bras traité par octréotide par voie intramusculaire (30,1 % et 21,4 %) et a été maintenu lors de toutes les évaluations suivantes durant la phase principale.

A 12 mois, la diminution du volume tumoral était comparable dans les deux groupes de traitement ainsi que chez les patients ayant fait l'objet et n'ayant pas fait l'objet d'une intervention chirurgicale hypophysaire antérieure. Le pourcentage de patients ayant présenté une diminution du volume tumoral supérieure à 20 % à 12 mois était de 80,8 % pour pasiréotide par voie intramusculaire et de 77,4 % pour octréotide par voie intramusculaire.

L'évaluation de la qualité de vie liée à la santé à l'aide du questionnaire AcroQol a montré à 12 mois une amélioration statistiquement significative des scores relatifs

aux dimensions physique, psychologique (apparence) et générale dans les deux groupes de traitement. Les améliorations moyennes par rapport au début de l'étude étaient plus importantes pour pasiréotide par voie intramusculaire que pour octréotide par voie intramusculaire, mais sans signification statistique.

Phase d'extension

A l'issue de la phase principale, les patients ayant obtenu un contrôle biologique ou ayant tiré bénéfice du traitement, selon l'évaluation de l'investigateur, pouvaient continuer à recevoir le traitement à l'essai qui leur avait été initialement attribué par randomisation dans le cadre d'une phase d'extension.

Durant la phase d'extension, 74 patients ont continué à recevoir pasiréotide par voie intramusculaire et 46 patients ont continué à recevoir octréotide par voie intramusculaire. A 25 mois, 48,6 % des patients (36/74) ont obtenu un contrôle biologique dans le groupe traité par pasiréotide par voie intramusculaire, versus 45,7 % (21/46) dans le groupe traité par octréotide par voie intramusculaire. Le pourcentage de patients ayant présenté une concentration moyenne de GH inférieure à 2,5 µg/L et une normalisation de l'IGF-1 au même temps d'évaluation était également comparable dans les deux bras de traitement.

Durant la phase d'extension, le volume tumoral a continué à diminuer.

Phase de cross-over

A l'issue de la phase principale, les patients ne répondant pas suffisamment à leur traitement initial étaient autorisés à changer de traitement. Quatre-vingt-un patients sont passés de octréotide par voie intramusculaire à pasiréotide par voie intramusculaire, et 38 patients sont passés de pasiréotide par voie intramusculaire à octréotide par voie intramusculaire.

Douze mois après le cross-over, le pourcentage de patients ayant obtenu un contrôle biologique était de 17,3 % (14/81) pour pasiréotide par voie intramusculaire et de 0 % (0/38) pour octréotide par voie intramusculaire. Le pourcentage de patients ayant obtenu un contrôle biologique, y compris les patients présentant une concentration d'IGF-1 < LIN, était de 25,9 % dans le groupe traité par pasiréotide par voie intramusculaire et de 0 % dans le groupe traité par octréotide par voie intramusculaire.

Une nouvelle diminution du volume tumoral a été observée dans les deux groupes de traitement 12 mois après le cross-over, et celle-ci était plus importante chez les patients ayant changé de bras pour recevoir pasiréotide par voie intramusculaire (-24,7 %) que chez les patients ayant changé de bras pour recevoir octréotide par voie intramusculaire (-17,9 %).

aux dimensions physique, psychologique (apparence) et générale dans les deux groupes de traitement. Les améliorations moyennes par rapport au début de l'étude étaient plus importantes pour pasiréotide par voie intramusculaire que pour octréotide par voie intramusculaire, mais sans signification statistique.

Phase d'extension

A l'issue de la phase principale, les patients ayant obtenu un contrôle biologique ou ayant tiré bénéfice du traitement, selon l'évaluation de l'investigateur, pouvaient continuer à recevoir le traitement à l'essai qui leur avait été initialement attribué par randomisation dans le cadre d'une phase d'extension.

Durant la phase d'extension, 74 patients ont continué à recevoir pasiréotide par voie intramusculaire et 46 patients ont continué à recevoir octréotide par voie intramusculaire. A 25 mois, 48,6 % des patients (36/74) ont obtenu un contrôle biologique dans le groupe traité par pasiréotide par voie intramusculaire, versus 45,7 % (21/46) dans le groupe traité par octréotide par voie intramusculaire. Le pourcentage de patients ayant présenté une concentration moyenne de GH inférieure à 2,5 µg/L et une normalisation de l'IGF-1 au même temps d'évaluation était également comparable dans les deux bras de traitement.

Durant la phase d'extension, le volume tumoral a continué à diminuer.

Phase de cross-over

A l'issue de la phase principale, les patients ne répondant pas suffisamment à leur traitement initial étaient autorisés à changer de traitement. Quatre-vingt-un patients sont passés de octréotide par voie intramusculaire à pasiréotide par voie intramusculaire, et 38 patients sont passés de pasiréotide par voie intramusculaire à octréotide par voie intramusculaire.

Douze mois après le cross-over, le pourcentage de patients ayant obtenu un contrôle biologique était de 17,3 % (14/81) pour pasiréotide par voie intramusculaire et de 0 % (0/38) pour octréotide par voie intramusculaire. Le pourcentage de patients ayant obtenu un contrôle biologique, y compris les patients présentant une concentration d'IGF-1 < LIN, était de 25,9 % dans le groupe traité par pasiréotide par voie intramusculaire et de 0 % dans le groupe traité par octréotide par voie intramusculaire.

Une nouvelle diminution du volume tumoral a été observée dans les deux groupes de traitement 12 mois après le cross-over, et celle-ci était plus importante chez les patients ayant changé de bras pour recevoir pasiréotide par voie intramusculaire (-24,7 %) que chez les patients ayant changé de bras pour recevoir octréotide par voie intramusculaire (-17,9 %).

Étude G2304 dans la maladie de Cushing

L'efficacité et la tolérance du pasiréotide administré par voie intramusculaire ont

été évaluées dans une étude multicentrique de phase III pendant une période de traitement de 12 mois chez des patients présentant une maladie de Cushing persistante ou récidivante ou une maladie *de novo* pour qui la chirurgie était contre-indiquée ou qui refusaient l'intervention. Les critères d'éligibilité incluaient un taux moyen de cortisol libre urinaire (CLUm) compris entre 1,5 et 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) à la sélection. L'étude a recruté 150 patients. L'âge moyen était de 35,8 ans, et la majorité des patients étaient des femmes (78,8 %). La plupart des patients (82,0 %) ont fait l'objet d'une intervention chirurgicale hypophysaire antérieure, et la moyenne des CLUm initiaux était de 470 nmol/24 h (LSN : 166,5 nmol/24 h).

Les patients ont été randomisés dans un rapport 1:1 pour recevoir une dose de départ soit de 10 mg soit de 30 mg de pasiréotide administré par voie intramusculaire toutes les 4 semaines. Après quatre mois de traitement, les patients présentant un CLUm $\leq 1,5 \times$ LSN ont poursuivi le traitement en aveugle à la dose à laquelle ils avaient été randomisés, et les patients présentant un CLUm $> 1,5 \times$ LSN ont augmenté leur dose en aveugle de 10 mg à 30 mg, ou de 30 mg à 40 mg, sous réserve qu'il n'existe aucun problème de tolérance. Des adaptations posologiques additionnelles (jusqu'à un maximum de 40 mg) ont été autorisées aux mois 7 et 9 de la phase principale. Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de patients dans chaque groupe ayant obtenu un taux moyen de CLU sur 24 heures \leq LSN après 7 mois de traitement, quelle que soit l'augmentation de dose précédente. Les critères d'évaluation secondaires incluaient les modifications par rapport au début de l'étude : du CLU sur 24 heures, de l'ACTH plasmatique, de la cortisolémie et des signes et symptômes cliniques de la maladie de Cushing. Toutes les analyses ont été effectuées sur la base des groupes randomisés de doses.

Résultats

L'objectif principal d'efficacité a été atteint pour les deux groupes de dose (limite inférieure de l'IC à 95 % pour le taux de réponse de chaque bras de traitement > 15 %). Au mois 7, 41,9 % et 40,8 % des patients randomisés pour recevoir une dose de départ de 10 mg et de 30 mg, respectivement ont obtenu une réponse en termes de CLUm. Le pourcentage de patients ayant atteint soit un CLUm \leq LSN soit une réduction du CLUm d'au moins 50 % par rapport au début de l'étude était de 50,0 % dans le groupe recevant la dose de 10 mg et de 56,6 % dans les groupes recevant la dose de 30 mg (Tableau 5).

Dans les deux groupes de dose, Signifor a induit une diminution du taux moyen de CLU après un mois de traitement, qui s'est maintenue dans le temps. Des diminutions ont également été démontrées par la variation du pourcentage global des taux moyens et médians de CLUm aux mois 7 et 12 par rapport aux valeurs initiales. Des réductions des taux de cortisol sérique et d'ACTH plasmatique ont également été observées aux mois 7 et 12 dans chaque groupe de dose.

Tableau 5 Principaux résultats - étude de phase III chez des patients présentant une maladie de Cushing (formulation intramusculaire)

	Pasiréotide 10 mg N = 74	Pasiréotide 30 mg N = 76
Pourcentage de patients avec :		
CLUm ≤ LSN au mois 7 (IC à 95 %) *	41,9 (30,5, 53,9)	40,8 (29,7, 52,7)
CLUm ≤ LSN et aucune augmentation de dose avant le mois 7 (IC à 95 %)	28,4 (18,5, 40,1)	31,6 (21,4, 43,3)
CLUm ≤ LSN ou diminution par rapport au début de l'étude ≥ 50 % au mois 7 (IC à 95 %)	50,0 (38,1, 61,9)	56,6 (44,7, 67,9)
Changement du CLUm médian (min, max) en % par rapport au début de l'étude au mois 7	-47,9 (-94,2, 651,1)	-48,5 (-99,7, 181,7)
Changement du CLUm médian (min, max) en % par rapport au début de l'étude au mois 12	-52,5 (-96,9, 332,8)	-51,9 (-98,7, 422,3)

* Critère principal d'évaluation utilisant la DOR (dernière observation reportée)

CLUm : taux moyen de cortisol libre urinaire ; LSN : limite supérieure de la normale ; IC : intervalle de confiance

Des diminutions de la pression artérielle systolique et diastolique et du poids corporel ont été observées dans les deux groupes de dose au mois 7. Dans l'ensemble, les réductions de ces paramètres avaient tendance à être plus importantes chez les patients qui étaient répondeurs en termes de CLUm. Des tendances similaires ont été observées au mois 12.

Au mois 7, la plupart des patients ont montré soit une amélioration soit une stabilisation des symptômes de la maladie de Cushing tels que l'hirsutisme, les vergetures, les ecchymoses et la force musculaire. Les rougeurs du visage ont été améliorées chez 43,5 % (47/108) des patients, et plus d'un tiers des patients ont montré une amélioration du coussinet adipeux supra-claviculaire (34,3 %) et du coussinet adipeux dorsal (34,6 %). Des résultats similaires ont également été observés au mois 12.

La qualité de vie liée à l'état de santé a été évaluée par une échelle spécifique à la pathologie et complétée par le patient (CushingQoL) et une échelle de qualité de vie générique (SF-12v2 General Health Survey). Des améliorations ont été observées dans les deux groupes de dose pour le score CushingQoL et le résumé de la composante mentale (RCM) du score SF-12v2, mais pas pour le résumé de la composante physique (RCP) du score SF-12v2.

<p><u>Population pédiatrique</u> L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Signifor dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'acromégalie et le gigantisme hypophysaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).</p>	<p><u>Population pédiatrique</u> L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Signifor dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans l'acromégalie et le gigantisme hypophysaire, et dans la maladie de Cushing hypophysaire, l'hypersécrétion hypophysaire d'ACTH et l'hypercorticisme d'origine hypophysaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).</p>
<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p> <p><u>Absorption</u> La biodisponibilité relative de pasiréotide administré par voie intramusculaire par rapport à pasiréotide administré par voie sous-cutanée est totale. Aucune étude n'a été menée pour évaluer la biodisponibilité de pasiréotide chez l'homme.</p> <p><u>Distribution</u> Chez les volontaires sains, pasiréotide administré par voie intramusculaire est largement distribué, avec un volume de distribution apparent élevé ($V_z/F > 100$ litres). La distribution entre les cellules sanguines et le plasma est indépendante de la concentration et montre que pasiréotide est présent essentiellement dans le plasma (91 %). La liaison aux protéines plasmatiques est modérée (88 %) et indépendante de la concentration. Sur la base des données <i>in vitro</i>, pasiréotide semble être un substrat du transporteur d'efflux P-gp (glycoprotéine P). Sur la base des données <i>in vitro</i>, pasiréotide n'est pas un substrat du transporteur d'efflux BCRP (<i>breast cancer resistance protein</i>) ni des transporteurs d'influx OCT1 (<i>organic cation transporter 1</i>), OATP (<i>organic anion-transporting polypeptide</i>) 1B1, 1B3 ou 2B1. Aux doses thérapeutiques, pasiréotide n'est pas non plus un inhibiteur des UGT1A1, OATP1B1 ou 1B3, OAT1 ou OAT3, OCT1 ou OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 et BSEP.</p> <p><u>Biotransformation</u> Pasiréotide présente une stabilité métabolique élevée et les données <i>in vitro</i> montrent que pasiréotide n'est pas un substrat, un inhibiteur ou un inducteur du CYP450. Chez les volontaires sains, le pasiréotide est retrouvé essentiellement</p>	<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>Le pasiréotide par voie intramusculaire se présente sous forme de microsphères pour libération prolongée. Après une seule injection, la concentration plasmatique de pasiréotide présente un pic le jour de l'injection, suivi d'une diminution prononcée du jour 2 au jour 7, puis d'une lente augmentation jusqu'à atteindre la concentration maximale aux environs du jour 21, et d'une phase de lent déclin les semaines suivantes, coïncidant avec la phase de dégradation terminale de la matrice polymère de la forme pharmaceutique.</p> <p><u>Absorption</u> La biodisponibilité relative de pasiréotide administré par voie intramusculaire par rapport à pasiréotide administré par voie sous-cutanée est totale. Aucune étude n'a été menée pour évaluer la biodisponibilité absolue de pasiréotide chez l'homme.</p> <p><u>Distribution</u> Chez les volontaires sains, pasiréotide administré par voie intramusculaire est largement distribué, avec un volume de distribution apparent élevé ($V_z/F > 100$ litres). La distribution entre les cellules sanguines et le plasma est indépendante de la concentration et montre que pasiréotide est présent essentiellement dans le plasma (91 %). La liaison aux protéines plasmatiques est modérée (88 %) et indépendante de la concentration. Sur la base des données <i>in vitro</i>, pasiréotide semble être un substrat du transporteur d'efflux P-gp (glycoprotéine P). Sur la base des données <i>in vitro</i>, pasiréotide n'est pas un substrat du transporteur d'efflux BCRP (<i>breast cancer resistance protein</i>) ni des transporteurs d'influx OCT1 (<i>organic cation transporter 1</i>), OATP (<i>organic anion-transporting polypeptide</i>) 1B1, 1B3 ou 2B1. Aux doses thérapeutiques, pasiréotide n'est pas non plus un inhibiteur des UGT1A1, OATP1B1 ou 1B3, OAT1 ou OAT3, OCT1 ou OCT2, P-gp, BCRP, MRP2 et BSEP.</p> <p><u>Biotransformation</u> Pasiréotide présente une stabilité métabolique élevée et les données <i>in vitro</i> montrent que pasiréotide n'est pas un substrat, un inhibiteur ou un inducteur du CYP450. Chez les volontaires sains, le pasiréotide est retrouvé essentiellement</p>

sous forme inchangée dans le plasma, les urines et les fèces.

Elimination

Pasiréotide est éliminé essentiellement par clairance hépatique (excrétion biliaire), avec une faible contribution de la voie rénale. Dans une étude ADME chez l'homme, 55,9 ± 6,63 % de la dose radioactive de pasiréotide administré par voie sous-cutanée ont été récupérés pendant les 10 premiers jours suivant l'administration, dont 48,3 ± 8,16 % de la radioactivité dans les fèces et 7,63 ± 2,03 % dans les urines.

La clairance apparente (CL/F) de pasiréotide administré par voie intramusculaire chez les volontaires sains est en moyenne de 4,5-8,5 litres/h.

Linéarité et temps-dépendance

L'état d'équilibre pharmacocinétique de pasiréotide administré par voie intramusculaire est atteint en trois mois. Après plusieurs doses mensuelles, pasiréotide administré par voie intramusculaire présente une exposition pharmacocinétique approximativement proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses allant de 20 mg à 60 mg toutes les 4 semaines chez les patients acromégales.

Populations particulières

Population pédiatrique

Il n'a pas été mené d'études chez l'enfant et l'adolescent.

Patients insuffisants rénaux

~~Une étude clinique chez des sujets atteints d'insuffisance rénale est en cours. La clairance rénale joue un rôle mineur dans l'élimination du pasiréotide chez l'homme. Il est peu probable qu'une insuffisance rénale légère ou modérée ait un effet significatif sur les concentrations sanguines du pasiréotide, mais il ne peut pas être exclu que l'exposition systémique soit augmentée dans l'insuffisance rénale sévère.~~

Patients présentant une insuffisance hépatique

Aucune étude clinique portant sur pasiréotide par voie intramusculaire n'a été réalisée chez des sujets présentant une insuffisance hépatique. Dans une étude

sous forme inchangée dans le plasma, les urines et les fèces.

Elimination

Pasiréotide est éliminé essentiellement par clairance hépatique (excrétion biliaire), avec une faible contribution de la voie rénale. Dans une étude ADME chez l'homme, 55,9 ± 6,63 % de la dose radioactive de pasiréotide administré par voie sous-cutanée ont été récupérés pendant les 10 premiers jours suivant l'administration, dont 48,3 ± 8,16 % de la radioactivité dans les fèces et 7,63 ± 2,03 % dans les urines.

La clairance apparente (CL/F) de pasiréotide administré par voie intramusculaire chez les volontaires sains est en moyenne de 4,5-8,5 litres/h. Selon les analyses de pharmacocinétique de population (PK), la CL/F estimée était d'environ 4,8 à 6,5 litres/h pour les patients présentant une maladie de Cushing type, et d'environ 5,6 à 8,2 litres/h pour les patients présentant une acromégalie type.

Linéarité et temps-dépendance

L'état d'équilibre pharmacocinétique de pasiréotide administré par voie intramusculaire est atteint en trois mois. Après plusieurs doses mensuelles, pasiréotide administré par voie intramusculaire présente une exposition pharmacocinétique approximativement proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses allant de 20 mg à 60 mg toutes les 4 semaines.

Populations particulières

Population pédiatrique

Il n'a pas été mené d'études chez l'enfant et l'adolescent.

Patients insuffisants rénaux

La clairance rénale joue un rôle mineur dans l'élimination du pasiréotide chez l'homme. Dans une étude clinique menée chez des sujets ayant une fonction rénale altérée et recevant une dose unique de 900 µg de pasiréotide par voie sous cutanée, une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, ou une maladie rénale terminale n'a pas eu d'impact significatif sur l'exposition plasmatique totale de pasiréotide. L'exposition plasmatique au pasiréotide sous sa forme non liée (ASC_{inf,u}) a été augmentée chez les sujets ayant une insuffisance rénale (légère : 33 %, modérée : 25 %, sévère : 99 %, terminale : 143 %) comparée au groupe contrôle.

Patients présentant une insuffisance hépatique

Aucune étude clinique portant sur pasiréotide par voie intramusculaire n'a été réalisée chez des sujets présentant une insuffisance hépatique. Dans une étude

<p>clinique évaluant une dose unique de pasiréotide par voie sous-cutanée chez des sujets présentant une insuffisance hépatique, des différences statistiquement significatives n'ont été observées que les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh B et C). Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, l'ASC_{inf} a été augmentée de 60 % et 79 %, la C_{max} de 67 % et 69 % et la CL/F a été diminuée de 37 % et 44 % respectivement.</p> <p><u>Patients âgés (≥ 65 ans)</u> L'âge n'est pas une covariable significative dans l'analyse pharmacocinétique de population chez des patients ayant une acromégalie.</p> <p><u>Caractéristiques démographiques</u> Les analyses pharmacocinétiques (PK) de population de pasiréotide par voie intramusculaire semblent indiquer que l'origine ethnique n'a pas d'effet sur les paramètres PK. L'exposition PK présentait une légère corrélation avec le poids corporel dans l'étude portant sur les patients n'ayant reçu aucun traitement médical antérieur pour l'acromégalie, mais pas dans l'étude portant sur les patients insuffisamment contrôlés. Les femmes acromégales avaient une exposition plus élevée que les hommes de 32 % et 51 % dans les études menées chez les patients n'ayant reçu aucun traitement médical antérieur et chez les patients insuffisamment contrôlés, respectivement ; ces différences d'exposition n'étaient pas cliniquement pertinentes sur la base des données d'efficacité et de sécurité.</p>	<p>clinique évaluant une dose unique de pasiréotide par voie sous-cutanée chez des sujets présentant une insuffisance hépatique, des différences statistiquement significatives n'ont été observées que les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh B et C). Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, l'ASC_{inf} a été augmentée de 60 % et 79 %, la C_{max} de 67 % et 69 % et la CL/F a été diminuée de 37 % et 44 % respectivement.</p> <p><u>Patients âgés (≥ 65 ans)</u> L'âge n'est pas une covariable significative dans l'analyse pharmacocinétique de population chez des patients ayant une acromégalie.</p> <p><u>Caractéristiques démographiques</u> Les analyses de PK de population de pasiréotide par voie intramusculaire semblent indiquer que l'origine ethnique n'a pas d'effet sur les paramètres PK. L'exposition PK présentait une légère corrélation avec le poids corporel dans l'étude portant sur les patients n'ayant reçu aucun traitement médical antérieur pour l'acromégalie, mais pas dans l'étude portant sur les patients insuffisamment contrôlés. Les femmes acromégales avaient une exposition plus élevée que les hommes de 32 % et 51 % dans les études menées chez les patients n'ayant reçu aucun traitement médical antérieur et chez les patients insuffisamment contrôlés, respectivement ; ces différences d'exposition n'étaient pas cliniquement pertinentes sur la base des données d'efficacité et de sécurité.</p>
<p>6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur Boîtes unitaires contenant un flacon brun (en verre) muni d'un bouchon en caoutchouc (caoutchouc chlorobutyle) de poudre pour suspension injectable et une seringue incolore (en verre) préremplie de solvant et munie d'un capuchon ainsi que d'un bouchon-piston (en caoutchouc chlorobutyle), conditionnés ensemble en plaquette scellée avec un adaptateur pour flacon et une aiguille à injection munie d'un dispositif de sécurité.</p> <p>Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p>	<p>6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur Poudre : un flacon brun (en verre) muni d'un bouchon en caoutchouc (caoutchouc chlorobutyle), contenant la substance active (pasiréotide). Solvant : seringue incolore (en verre) préremplie de solvant et munie d'un capuchon ainsi que d'un bouchon-piston (en caoutchouc chlorobutyle), contenant 2 ml de solvant. Boîtes unitaires (tous les dosages) : chaque boîte unitaire contient une barquette avec un kit d'injection (un flacon et, dans la partie distincte scellée, une seringue pré-remplie, un adaptateur pour flacon et une aiguille à injection munie d'un dispositif de sécurité). Conditionnements multiples (dosages 40 mg et 60 mg uniquement) : chaque conditionnement multiple contient 3 boîtes intermédiaires, contenant chacune une barquette avec un kit d'injection (un flacon et, dans une partie distincte scellée, une seringue pré-remplie, un adaptateur pour flacon et une aiguille à injection munie d'un dispositif de sécurité).</p> <p>Toutes les présentations ou dosages peuvent ne pas être commercialisées.</p>
<p>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Novartis Europharm Limited</p>	<p>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Novartis Europharm Limited</p>

<p>Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB Royaume-Uni</p>	<p>Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Royaume-Uni</p>
<p>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE</p> <p><u>Signifor 20 mg poudre et solvant pour suspension injectable</u> EU/1/12/753/013</p> <p><u>Signifor 40 mg poudre et solvant pour suspension injectable</u> EU/1/12/753/014 EU/1/12/753/-015</p> <p><u>Signifor 60 mg poudre et solvant pour suspension injectable</u> EU/1/12/753/016 EU/1/12/753/-017</p>	<p>8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</p> <p><u>Signifor 10 mg poudre et solvant pour suspension injectable</u> EU/1/12/753/018</p> <p><u>Signifor 20 mg poudre et solvant pour suspension injectable</u> EU/1/12/753/013</p> <p><u>Signifor 30 mg poudre et solvant pour suspension injectable</u> EU/1/12/753/019</p> <p><u>Signifor 40 mg poudre et solvant pour suspension injectable</u> EU/1/12/753/014 EU/1/12/753/014-015</p> <p><u>Signifor 60 mg poudre et solvant pour suspension injectable</u> EU/1/12/753/016 EU/1/12/753/016-017</p>
<p>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION</p> <p>24.04.2012</p>	<p>9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION</p> <p>Date de première autorisation : avril 2012 Date du dernier renouvellement : 18 novembre 2016</p>