

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### Avis 20 février 2019

#### *pasiréotide*

##### SIGNIFOR 0,3 mg solution injectable

B/60 (CIP : 34009 222 351 4 1)

##### SIGNIFOR 0,6 mg solution injectable

B/6 (CIP : 34009 222 352 0 2)

B/60 (CIP : 34009 222 356 6 0)

##### SIGNIFOR 0,9 mg solution injectable

B/60 (CIP : 34009 222 360 3 2)

##### SIGNIFOR 20 mg poudre et solvant pour suspension injectable

B/1 (CIP : 34009 300 014 1 7)

##### SIGNIFOR 40 mg poudre et solvant pour suspension injectable

B/1 (CIP : 34009 300 014 2 4)

##### SIGNIFOR 60 mg poudre et solvant pour suspension injectable

B/1 (CIP : 34009 300 014 3 1)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Code ATC	<b>H01CB05 (antihormone de croissance)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<p><b><u>SIGNIFOR 0,3 mg, 0,6 mg et, 0,9 mg solution injectable</u></b> « 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><b><u>SIGNIFOR 20 mg, 40 mg, 60 mg poudre et solvant pour suspension injectable.</u></b> « 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. Le dosage à 60 mg doit être réservé au traitement de l'acromégalie. »</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	SIGNIFOR 0,3 mg, 0,6 mg et 0,9 mg solution injectable : 24 avril 2012 (procédure centralisée). SIGNIFOR 20 mg, 40 mg et 60 mg poudre et solvant pour suspension injectable : 19 novembre 2014 (procédure centralisée). SIGNIFOR 20 mg et 40 mg, extension d'indication dans le traitement de la maladie de Cushing : 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 Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. SIGNIFOR 0,3 mg, 0,6 mg et 0,9 mg : Prescription réservée aux spécialistes en endocrinologie, maladies métaboliques et médecine interne. SIGNIFOR 20 mg, 40 mg et 60 mg : Prescription réservée aux spécialistes en diabétologie, endocrinologie, maladies métaboliques et médecine interne.
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

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 24/05/2013 (JO du 04/06/2013).

Dans son avis d'inscription du 18 juillet 2012, la Commission a considéré que le SMR de SIGNIFOR 0,3 mg, 0,6 mg et 0,9 mg solution injectable était important 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.».

Dans son avis d'inscription du 15 avril 2015, la Commission a considéré que le SMR de SIGNIFOR 20 mg, 40 mg et 60 mg poudre et solvant pour suspension injectable était modéré 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 ».

Dans son avis du 21 mars 2018 d'extension d'indication dans le traitement de la maladie de Cushing pour SIGNIFOR 20 mg et 40 mg et d'inscription dans le traitement de la maladie de Cushing et dans le traitement de l'acromégalie pour SIGNIFOR 10 mg et SIGNIFOR 30 mg, la Commission a considéré que le SMR de SIGNIFOR était important dans le traitement de la maladie de Cushing et modéré dans le traitement de l'acromégalie

Le laboratoire sollicite le maintien du SMR 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 et du SMR 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.

## **03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT**

---

### **03.1 Indications thérapeutiques**

#### SIGNIFOR 0,3 mg, 0,6 mg et, 0,9 mg solution injectable

« 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 20 mg, 40 mg, 60 mg poudre et solvant pour suspension injectable.

« 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.

Le dosage à 60 mg doit être réservé au traitement de l'acromégalie. »

### **03.2 Posologie**

#### SIGNIFOR 0,3 mg, 0,6 mg et, 0,9 mg solution injectable

Ces spécialités sont administrées par injection sous-cutanée deux fois par jour, en auto-injection par le patient.

#### SIGNIFOR 20 mg, 40 mg, 60 mg poudre et solvant pour suspension injectable.

Ces spécialités sont administrées par injection intramusculaire profonde, toutes les 4 semaines, par un professionnel de santé expérimenté.

## **04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES**

---

### **04.1 Efficacité**

Le laboratoire a fourni 4 études, dont :

Dans le traitement de la maladie de Cushing, trois analyses complémentaires publiées de l'étude pivot de phase III B2305 (les résultats à 1 an de cette étude ont été présentés dans le dossier d'inscription des spécialités SIGNIFOR, 0,3 mg, 0,6 mg et 0,9 mg solution injectable - avis du 18 juillet 2012).

- phase d'extension, résultats du suivi à 2 ans de traitement<sup>1</sup>
- phase d'extension, résultats du suivi à 5 ans de traitement<sup>2</sup>
- analyse de la qualité de vie des patients à 12 mois de traitement en fonction de l'évolution du CLU et des signes cliniques et symptômes<sup>3</sup>

Dans le traitement de l'acromégalie, l'analyse de l'extension en ouvert de l'étude de phase III C2305. Les résultats de la phase principale à 1 an de traitement (étude en double aveugle, pasiretotide LP versus octréotide LP) et de l'extension en aveugle de 13 mois de traitement ont été

<sup>1</sup> Schopohl J, Gu F, Rubens R et al. Pasireotide can induce sustained decreases in urinary cortisol and provide clinical benefit in patients with Cushing's disease : results from an open-ended, open-label extension trial. Pituitary. 2015;18 : 604-12

<sup>2</sup> Petersenn S, Salgado LR, Schopohl J et al. Long-term treatment of Cushing's disease with pasireotide: 5-year results from an open-label extension study of a phase III trial. Endocrine. 2017; 57:156-65.

<sup>3</sup> Webb SM, Ware JE, Forsythe A et al. Treatment effectiveness of pasireotide on health-related quality of life in patients with Cushing's disease. Eur J Endocrinol. 2014;171 :89-98

présentés dans le dossier d'inscription des spécialités SIGNIFOR 20 mg, 40 mg, 60 mg poudre et solvant pour suspension injectable (avis du 15 avril 2015)

- résultats du suivi en ouvert des patients traités par pasireotide à partir de 26 mois de traitement<sup>4</sup>

#### 4.1.1 Maladie de Cushing

##### ► **Suivi à 2 et 5 ans, extension de l'étude B2305<sup>1,2</sup>**

Les patients inclus dans l'étude B2305 avaient une maladie de Cushing persistante ou récidivante après chirurgie hypophysaire ou de novo dont la prise en charge chirurgicale n'était pas possible (contre-indication, refus par le patient, tumeur non accessible).

Ils étaient randomisés en 2 groupes auxquels était attribuée en double aveugle une dose initiale de 600µg x2/j ou de 900 µg x2/j. Cette dose quotidienne était adaptée si nécessaire (levée de l'aveugle pour ces patients) à partir de 3 mois de traitement en fonction de leur taux moyen de cortisol libre urinaire (CLUm). L'étude était ouverte pendant les 6 derniers mois, pour une durée totale du traitement de 1 an.

A l'issue de la 1<sup>ère</sup> année de traitement, les patients pouvaient être inclus dans la phase d'extension en cas de normalisation du CLUm ou de bénéfice jugé cliniquement significatif par l'investigateur, sous réserve d'une tolérance acceptable.

Pendant cette phase d'extension, le traitement était poursuivi à la même dose qu'en fin de 1<sup>ère</sup> année de traitement. La dose pouvait être augmentée de 300µg x2/j en cas de CLUm > à la limite supérieure de la normale (LSN) et diminuée de la même dose en cas d'événement indésirable lié au traitement.

Sur les 162 patients inclus initialement dans l'étude, 78 (48,1%) ont terminé la 1<sup>ère</sup> année et 58 (35,8%) ont poursuivi dans la phase d'extension.

A la fin de la 1<sup>ère</sup> année, le CLUm était normalisé ( $\leq$  LSN) chez 29/58 patients (50%) entrant dans la phase d'extension, partiellement contrôlé ( $>$  LSN mais diminué de 50% par rapport à la valeur avant traitement) chez 12/58 patients (20,7%) et non contrôlé chez 17/58 patients (29,3%).

##### **Résultats à 2 ans**

Au moment de l'analyse des données, 27/58 patients (46,6%) avaient arrêté le traitement au cours de la 2<sup>ème</sup> année, 12 pour retrait du consentement, 10 en raison d'un effet thérapeutique insatisfaisant et 5 à cause d'un événement indésirable.

La normalisation du CLUm était obtenue chez 20/58 patients (34,5%). Le CLUm était partiellement contrôlé chez 5/58 patients (8,6%) et non contrôlé chez 33/58 patients (56,9%).

Le pourcentage de réduction moyen du taux de cortisol sérique était à 1 an de 14,9% IC95% [7,8 ; 22,0] et à 2 ans de 18,0% IC95% [5,8 ; 30,2].

Le pourcentage de réduction moyen du taux d'ACTH plasmatique était de 17,8% IC95% [5,2 ; 30,5] et 14,7% IC95% [2,6 ; 26,9].

L'amélioration des paramètres cliniques d'intérêt de la maladie de Cushing observée à 1 an de traitement par rapport aux valeurs d'inclusion s'est poursuivie à 2 ans (cf tableau 1).

<sup>4</sup> A multicenter, randomized, blinded study to assess safety and efficacy of pasireotide LAR vs octreotide LAR in patients with active acromegaly. Full Clinical Study Report for CSOM230C2305. Novartis. Août 2016

**Tableau 1: Variation moyenne par rapport à l'inclusion des signes cliniques de la maladie de Cushing à 1 et à 2 ans**

	1 an, Δ (IC95%) n=58	2 ans, Δ (IC95%) n=41
PAS [IC95%] (mmHg)	-8,4 (-12,3 ; -4,5)	-11,3 (-15,0 ; -7,5)
PAD [IC95%] (mmHg)	-4,0 (-6,9 ; -1,2)	-7,2 (-10,4 ; -3,9)
Poids (kg)	-7,7 (-9,3 ; -6,1)	-8,7 (-11,1 ; -6,2)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	-2,8 (-3,4 ; -2,3)	-3,2 (-4,0 ; -2,3)
Cholestérol total (mmol/L)	-0,6 (-0,8 ; -0,3)	-0,4 (-0,8 ; -0,1)
Cholestérol-LDL (mmol/L)	-0,4 (-0,7 ; -0,2)	-0,3 (-0,6 ; 0,0)

PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique ; IMC : indice de masse corporelle

### Résultats à 5 ans

Au moment de l'analyse, 146/162 (90,1%) patients avaient arrêté le traitement. Les raisons les plus fréquentes étaient un effet thérapeutique insatisfaisant (32,7%), la survenue d'un événement indésirable (22,2%), le retrait du consentement (18,5%) ou un problème administratif (9,9%).

Pour les 16 patients ayant terminé les 5 ans d'étude, le pourcentage de variation médian du CLUm par rapport à l'inclusion était de -82,6% IC95% [-89,0 ; -41,9] à 1 an et -81,8% IC95% [-89,8 ; -67,4] à 5 ans. Le taux de CLUm à 5 ans était contrôlé pour 11 (68,8%) patients, partiellement contrôlé pour 2 (12,5%) un taux et non contrôlé pour 3 (18,8%).

Le pourcentage de variation médian du taux de cortisol sérique à 1 an était de -28% IC95% [-34,1 ; -6,4] et à 5 ans de -25% IC95% [-41,6 ; 3,8] ; le pourcentage de variation médian du taux d'ACTH plasmatique à 1 an était de -34,7% IC95% [-45,5 ; 26,7] et à 5 ans de -8,3% IC95% [-33,0 ; 50,0].

La variation des paramètres cliniques d'intérêt de la maladie de Cushing depuis l'inclusion était à 5 ans pour la PAS -4,3 mmHg IC95% [-17,3 ; 5,3], la PAD -1,7 mmHg IC95% [-10,3 ; 3,3], le poids -6,2 kg IC95% [-9,3 ; -1,8] et l'IMC -2,3 kg/m<sup>2</sup> IC95% [-3,5 ; -0,6].

### ► Qualité de vie <sup>3</sup>

La qualité de vie des patients et l'existence d'une corrélation entre le score de qualité de vie et le CLU ont été étudiées au cours de la 1<sup>ère</sup> année de traitement de l'étude B2305.

Les patients ont répondu au questionnaire CushingQoL au moment de l'inclusion puis à 3, 6 et 12 mois de traitement. Ce questionnaire comprend 12 items (troubles du sommeil, douleur, retard à la cicatrisation, contusion, irritabilité, insécurité, préoccupation vis-à-vis de l'apparence physique, difficulté à maintenir le contact social et les activités quotidiennes, mémoire, préoccupation relative à la santé future). Ces items sont notés de 1 à 5, chaque note concernant l'évaluation de l'item pendant les 4 semaines précédant la réponse au questionnaire. Les patients ont été considérés comme répondeurs en cas d'amélioration du score >10,1, considérée cliniquement significative.

L'existence d'une corrélation entre l'évolution du score de qualité de vie et la valeur du CLUm a été testée avec le coefficient de corrélation de rang de Spearman.

Seules sont prises en compte dans cette analyse les données des 78 patients/162 inclus qui ont terminé la 1<sup>ère</sup> année de traitement, 39 dans chaque groupe de dose (600µg x2/j ou 900 µg x2/j).

A l'inclusion leur âge moyen était 40,7 ± 10,7 ans, le score moyen au questionnaire CushingQoL était de 42,4 ± 21,0 ; 67/78 (85,9%) étaient des femmes et le CLUm était de 782 ± 873,6 (195 à 5010,3 nmol/24h). L'IMC moyen était de 30,3 kg/m<sup>2</sup>.

Une corrélation modérée statistiquement significative a été observée entre les modifications du score de qualité de vie et celles du CLUm entre l'inclusion et M12 : r=0,40 p<0,01. Elle n'était pas significative entre l'inclusion et M6.

Le score moyen au questionnaire CushingQoL à M12 n'est pas disponible. Il n'y a pas eu d'amélioration significative de ce score par rapport au début de l'étude.

A M12, 63% des patients ayant un CLUm normalisé, 69,2 % des patients ayant un contrôle partiel et 33,3% des patients ayant un CLUm non contrôlé avaient une amélioration du score ≥10,1 ; les items ayant eu l'amélioration la plus importante (≥ 20%) étaient : préoccupation vis-à-vis de l'apparence physique, préoccupation relative à la santé future et troubles du sommeil.

Bien que tous les items aient eu une évolution favorable entre l'inclusion et M12, ces résultats, qui ne portent que sur 48,1% de la population totale de l'étude, ne permettent pas de conclure à une amélioration significative de la qualité de vie des 78 patients inclus dans l'analyse de ce critère.

#### **4.1.2 Acromégalie. Extension en ouvert de l'étude de phase III C2305<sup>4</sup> : résultats du suivi à partir de 26 mois de traitement**

Seuls les patients traités par pasiréotide ont participé à cette extension en ouvert.

Pour rappel : l'étude C2305 était une étude en double aveugle ayant comparé le pasiréotide à libération prolongée à l'octréotide à libération prolongée chez des patients ayant une acromégalie, naïfs de traitement médical.

- un total de 358 patients a été inclus, 176 dans le groupe pasiréotide et 182 dans le groupe octréotide.
- la phase principale de 12 mois était suivie d'une extension en aveugle jusqu'au 26<sup>ème</sup> mois pendant laquelle les patient répondeurs au traitement qui leur avait été initialement attribué continuaient le même traitement et les patients non répondeurs pouvaient changer pour l'autre traitement de l'étude (cross-over).
- après le 26<sup>ème</sup> mois, les patients traités par pasiréotide pouvaient participer à la phase d'extension en ouvert, alors que ceux traités par octréotide n'étaient plus inclus dans l'étude.

Les résultats de la phase principale et de l'extension en aveugle ont été présentés dans l'avis de la Commission du 15 avril 2015.

Au total, 147 patients traités depuis le début de l'étude par pasiréotide (groupe initial) et 81 patients ayant changé de traitement au cours de l'extension en aveugle (groupe changement) sont entrés dans la phase d'extension en ouvert.

- A la fin de la phase d'extension en aveugle, 24,5% des patients du groupe initial et 17,3% du groupe changement avaient un contrôle biologique (GH <2,5 ug/L et taux d'IGF-1 normal). Pendant la phase en ouvert, les patients sortis d'essai quelle qu'en soit la raison ont été considérés comme non répondeurs. Les patients ayant terminé l'étude (passage au pasiréotide commercial ou inclusion dans un protocole de poursuite de traitement) n'ont plus été comptabilisés dans les participants à l'étude. Les taux de répondeurs ont diminué pendant la phase d'extension jusqu'à 0,8% (1/120) à M 94 dans le groupe initial et 3,1% (2/64) à M 75 dans le groupe changement.
- Dans le groupe initial, la diminution moyenne de volume de la tumeur à M 73 était de 68,3% mais ne concernait que 22 patients. Dans le groupe changement, la diminution moyenne de volume de la tumeur à M 24 était de 33,8% mais ne concernait que 27 patients.

Ces données d'efficacité dans le traitement de la maladie de Cushing et dans le traitement de l'acromégalie ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

## **04.2 Tolérance/Effets indésirables**

### **4.2.1 Etudes cliniques**

#### **► Maladie de Cushing, extension de l'étude B2305, suivi à 2 et 5 ans**

##### ***Suivi à 2 ans***

En tout, 98,1% (159/162) des patients ayant reçu au moins 1 dose de pasiréotide ont signalé au moins un événement indésirable entre le début du traitement et la fin de la 2<sup>ème</sup> année de l'étude. Les événements les plus fréquents étaient gastro-intestinaux (81,5% des patients). Parmi ceux pour lesquels une relation avec le traitement était possible, les plus fréquents étaient la diarrhée (55,6%), nausée (48,1%), hyperglycémie (38,9%) et lithiasis biliaire (31,5%). Des événements graves ont été signalés par 25,9% des patients (42/162).

Les événements indésirables survenus pendant la phase d'extension ayant une relation possible avec le traitement ont été la lithiase biliaire (n=3), diabète, nausée, fatigue, diarrhée (n=2 chaque), céphalée et élévation des ALAT (n=1 chaque).

Parmi les 28 patient qui n'avaient pas de traitement antihypertenseur à l'inclusion dans l'étude, 6 ont reçu au moins 1 traitement au cours des 2 ans d'étude ; 8 des 30 patients déjà traités à l'inclusion ont reçu au moins 1 traitement antihypertenseur supplémentaire.

L'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) moyenne a augmenté de 5,8% à 7,2% entre l'inclusion et 1 an d'étude ; elle était de 6,8% à 2 ans. Parmi les 58 patients inclus dans la phase d'extension, l'HbA<sub>1c</sub> moyenne était similaire à 1 et 2 ans (7,0% vs 6,8%). De même, la glycémie moyenne à jeun a augmenté de 97,8 mg/dL à l'inclusion à 117,7 mg/dL à 1 an et est restée stable à 2 ans (119,5 mg/dL). Un patient a commencé un traitement antidiabétique durant la phase d'extension et 1 autre a eu une augmentation du nombre de médicaments antidiabétiques reçus.

### **Suivi à 5 ans**

Les événements indésirables les plus fréquents ( $\geq 30\%$ ) survenus chez l'ensemble des patients entre l'inclusion et la fin de l'étude ont été : diarrhée (58,6%), nausée (53,7%), hyperglycémie (41,4%), lithiase biliaire (32,7%) et céphalée (30,9%).

Concernant les événements indésirables d'intérêt particulier :

- Les événements indésirables en rapport avec une hyperglycémie ont concerné 75,3% de l'ensemble des patients inclus (122/162) et 93,8% (15/16) des patients ayant terminé les 5 ans d'étude ;
- Ceux en rapport avec la vésicule biliaire ont concerné 37,7% de l'ensemble des patients et 62,5% des patients ayant terminé les 5 ans d'étude ;
- Ceux en rapport avec une bradycardie ont concerné 15,4% de l'ensemble des patients et 25% des patients ayant terminé les 5 ans d'étude ;
- Ceux en rapport avec la tolérance hépatique ont concerné 17,3% de l'ensemble des patients et 18,8% des patients ayant terminé les 5 ans d'étude.

Au total, 36 patients sont sortis d'essai à la suite d'un événement indésirable. Les plus fréquents ont été le diabète, la diarrhée, l'hyperglycémie (3,7% chaque), l'augmentation des γGT (3,1%), l'augmentation des ALAT (1,2%), la lithiase biliaire (1,2%) et la nausée (1,2%)

Il n'y a pas eu de décès pendant l'étude.

L'hémoglobine glyquée (HbA1c) médiane à 5 ans était de 6,3% IC95% [5,8 ; 7,2] et la glycémie à jeûn de 111,7 mg/dl IC95% [91,9 ; 142,3].

Parmi les 16 patients ayant terminé les 5 ans de traitement, 2 étaient traités par antidiabétiques depuis le début de l'étude et 11 ont commencé un traitement par 1 ou plusieurs antidiabétiques après le début du traitement par pasiréotide.

### **► Acromégalie**

Les données de tolérance ont été analysées de façon cumulative à partir du début de l'étude.

Les patients ayant commencé le pasiréotide en début d'étude jusqu'au cross-over (pour ceux qui ont changé de traitement) ou jusqu'aux phases d'extension pour ceux qui n'ont pas changé ont eu une durée moyenne de traitement de 2,2 ans avec une durée maximum d'exposition de 7,4 ans.

Les patients ayant changé de traitement pour le pasiréotide en phase d'extension ont eu une durée moyenne de traitement de 2,5 ans, avec une durée maximum d'exposition de 6 ans.

Le profil des événements indésirables de cette analyse finale a été similaire à celui du précédent rapport de cette étude (avis du 15 avril 2015).

Les événements indésirables les plus fréquents (>10% des patients) sous pasiréotide ont été similaires pour les patients traités depuis le début de l'étude jusqu'au changement pour l'octréotide ou l'ayant continué en phase d'extension et pour ceux ayant commencé le pasiréotide au moment du cross over en phase d'extension.

Ces événements indésirables ont été gastro-intestinaux (diarrhée, douleur abdominale, nausée, vomissement, distension abdominale), ont concerné le métabolisme du glucose (hyperglycémie, diabète, augmentation de la glycémie), infections (rhinopharyngites, infection du haut appareil respiratoire, rhume), augmentation de la créatine phosphokinase, lithiase biliaire, céphalée, alopecie, arthralgie, dorsalgie, vertiges, fatigue, hypertension et anémie.

Aucun patient n'a eu un intervalle QT>500 ms ; un intervalle QT>480 ms a été signalé chez 1,7% des patients traités dès le début d'étude par pasiréotide et 2,5% des patients traités à partir du cross-over.

Deux décès sont survenus sous pasiréotide, déjà mentionnés dans le précédent rapport de l'étude et considérés comme non liés au traitement.

Les événements graves ont concerné 20,8% des patients traités par pasiréotide dès le début de l'étude dont 7,9% considérés comme liés au traitement et 14,8% des patients qui l'ont commencé au moment du cross-over, dont 4,9% considérés comme liés au traitement.

Les événements indésirables ayant motivé un arrêt de traitement ont concerné 10,7% des patients traités par pasiréotide dès le début de l'étude et 21% des patients qui l'ont commencé au moment du cross-over, l'incidence plus élevée dans ce groupe étant principalement due à une incidence plus élevée des événements liés à une hyperglycémie.

Le profil des événements indésirables de cette analyse finale a été similaire à celui du précédent rapport de cette étude (avis du 15 avril 2015).

#### 4.2.2 Autres données de tolérance

##### ► PSUR

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (7 PSUR couvrant la période du 24 avril 2012 au 24 octobre 2016).

##### ► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. annexe)

Elles ont concerné principalement les spécialités SIGNIFOR 10, 20, 30, 40 et 60 mg et ont concerné les rubriques :

- « Indications thérapeutiques » : nouvelle indication dans le traitement de la maladie de Cushing,
- « Posologie » : ajout concernant la maladie de Cushing
- « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : Signifor doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère ou d'une maladie rénale terminale,
- « Effets indésirables » :
  - o Acromégalie : incidence plus élevée des effets indésirables liés à l'hyperglycémie et des instaurations de traitements antidiabétiques sous SIGNIFOR que sous comparateur actif dans les études cliniques.
  - o Maladie de Cushing : augmentations de la glycémie à jeun et de l'HbA1c, incidences globales des effets indésirables liés à l'hyperglycémie,
  - o « Propriétés pharmacodynamiques » : résultats de l'Étude G2304 dans la maladie de Cushing

##### ► Plan de gestion de risques

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.

#### ► 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 pasireotide 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 pasireotide 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

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

## 04.3 Données d'utilisation/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 automne 2018) :

- le nombre de prescriptions de la spécialité SIGNIFOR 0,3 mg est estimé à 140. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.
- les spécialités SIGNIFOR 0,6 mg et, 0,9 mg solution injectable et SIGNIFOR 20 mg, 40 mg et 60 mg poudre et solvant pour suspension injectable ne sont pas suffisamment prescrites en ville pour figurer dans ce panel.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la maladie de Cushing et l'acromégalie et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis les dernières évaluations par la Commission du 18 juillet 2012 et du 15 avril 2015, la place de SIGNIFOR dans la stratégie thérapeutique de la maladie Cushing et de l'acromégalie n'a pas été modifiée.

## **05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 18 juillet 2012, du 15 avril 2015 et du 21 mars 2018 n'ont pas à être modifiées.**

### **05.1 Service Médical Rendu**

#### **5.1.1 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<sup>ère</sup> 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 0,3 mg 0,6 mg et 0,9 mg solution injectable reste important dans l'indication de l'AMM.**

#### **5.1.2 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**

► L'acromégalie est une endocrinopathie chronique due à une sécrétion excessive d'hormone de croissance entraînant une augmentation du taux sanguin d'IGF-1. Elle s'accompagne de comorbidités : hypertension, diabète, cardiomyopathie, syndrome d'apnée du sommeil, arthropathies, et d'une augmentation de la mortalité par rapport à la population générale.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est modéré.

► SIGNIFOR est une alternative thérapeutique médicamenteuse au pegvisomant (SOMAVERT) chez les patients 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 (octréotide ou lanréotide).

► Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : SIGNIFOR n'est pas d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'acromégalie.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SIGNIFOR 20 mg, 40 mg et 60 mg, poudre et solvant pour suspension injectable reste 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.

## 05.2 Recommandations de la Commission

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

► Taux de remboursement proposé : 100 %

► Conditionnements

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

## 06 ANNEXE

### ► SIGNIFOR 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg et 60 mg, poudre et solvant pour suspension injectable

Seuls des paragraphes modifiés figurent dans ce tableau

RCP en vigueur le 18/09/17	RCP en vigueur au moment du dépôt
<b>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</b>  Signifor 20 mg poudre et solvant pour suspension injectable  Signifor 40 mg poudre et solvant pour suspension injectable Signifor 60 mg poudre et solvant pour suspension injectable	<b>1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT</b>  Signifor 10 mg poudre et solvant pour suspension injectable Signifor 20 mg poudre et solvant pour suspension injectable Signifor 30 mg poudre et solvant pour suspension injectable Signifor 40 mg poudre et solvant pour suspension injectable Signifor 60 mg poudre et solvant pour suspension injectable
<b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b>  <u>Signifor 20 mg poudre et solvant pour suspension injectable</u> Un flacon contient 20 mg de pasiréotide (sous forme de pamoate de pasiréotide).  [....]	<b>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</b>  <u>Signifor 10 mg poudre et solvant pour suspension injectable</u> Un flacon contient 10 mg de pasiréotide (sous forme de pamoate de pasiréotide). <u>Signifor 20 mg poudre et solvant pour suspension injectable</u> Un flacon contient 20 mg de pasiréotide (sous forme de pamoate de pasiréotide). <u>Signifor 30 mg poudre et solvant pour suspension injectable</u> Un flacon contient 30 mg de pasiréotide (sous forme de pamoate de pasiréotide). [....]
<b>3. FORME PHARMACEUTIQUE</b> Poudre et solvant pour suspension injectable. [....]	<b>3. FORME PHARMACEUTIQUE</b> Poudre et solvant pour suspension injectable (poudre pour injection). [....]
<b>4. DONNEES CLINIQUES</b> <b>4.1 Indications thérapeutiques</b> 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.	<b>4. INFORMATIONS CLINIQUES</b> <b>4.1 Indications thérapeutiques</b> 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. Le dosage à 60 mg doit être réservé au traitement de l'acromégalie.
<b>4.2 Posologie et mode d'administration</b> <b>Posologie</b>  La dose initiale recommandée est de 40 mg de pasiréotide toutes les 4 semaines.	<b>4.2 Posologie et mode d'administration</b> <b>Posologie</b> <b>Acromégalie</b> 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 ~~par paliers de 20 mg~~.

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 ( $\geq 65$ ans)

[...]

##### Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

<p><u>Populations particulières</u></p> <p><u>Patients âgés (≥ 65 ans)</u></p> <p>[....]</p> <p><u>Insuffisance rénale</u></p> <p><del>Selon les données limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale, aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).</del></p> <p><u>Insuffisance hépatique</u></p> <p>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><u>Population pédiatrique</u></p> <p>[....]</p> <p><u>Mode d'administration</u></p> <p>[....]</p>	<p><u>Insuffisance hépatique</u></p> <p>Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A). [....]</p> <p><u>Insuffisance rénale</u></p> <p>Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).</p> <p><u>Insuffisance hépatique</u></p> <p>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). 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><u>Population pédiatrique</u></p> <p>[....]</p> <p><u>Mode d'administration</u></p> <p>[....]</p>
<p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p><u>Métabolisme glucidique</u></p> <p>[....]</p> <p><del>Dans les deux études pivots menées chez des patients atteints d'acromégalie, l'importance et la fréquence des hyperglycémies observées ont été plus élevés avec Signifor par voie intramusculaire qu'avec le comparateur actif (octreotide par voie intramusculaire ou lanréotide par injection sous-cutanée profonde). Dans une 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</del></p>	<p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p><u>Métabolisme glucidique</u></p> <p>[....]</p>

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

[...]

#### Paramètres hépatiques

[...]

#### Événements cardiovasculaires

[...]

#### 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 pasireotide 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 lithiasis 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 pasireotide (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 lithiasies symptomatiques doivent être prises en charge conformément à la pratique clinique.

#### Hormones hypophysaires

L'activité pharmacologique de pasireotide 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.

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

[...]

#### Paramètres hépatiques

[...]

#### Événements cardiovasculaires

[...]

#### Hypocortisolisme

~~La suppression de la sécrétion d'ACTH (hormone corticotrope)-peut conduire à un hypocortisolisme chez elles 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 lithiasis biliaire est un effet indésirable connu ~~aux analogues de la somatostatine et elle a été rapportée fréquemment dans les études cliniques menées avec pasireotide (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 lithiasies symptomatiques doivent être prises en charge conformément à la pratique clinique.

#### Hormones hypophysaires

L'activité pharmacologique de pasireotide 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

<p><u>Effet sur la fertilité féminine</u></p> <p>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).</p> <p><u>Anomalies de la coagulation</u></p> <p>[...]</p>	<p>est cliniquement indiqué.</p> <p><u>Effet sur la fertilité féminine</u></p> <p>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).</p> <p><u>Anomalies de la coagulation</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Insuffisance rénale</u></p> <p>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).</p> <p><u>Teneur en sodium</u></p> <p>Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, ce qui signifie qu'il est essentiellement « sans sodium »</p>
<p><b>4.6 Fécondité, grossesse et allaitement</b></p> <p>[...]</p> <p><u>Fécondité</u></p> <p>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><b>4.6 Fertilité, grossesse et allaitement</b></p> <p>[...]</p> <p><u>Fertilité</u></p> <p>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><b>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b></p> <p>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><b>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b></p> <p>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><b>4.8 Effets indésirables</b></p> <p><u>Synthèse du profil de sécurité</u></p> <p>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 d'hyperglycémies de grade et de fréquence plus élevés observées avec</p>	<p><b>4.8 Effets indésirables</b></p> <p><u>Synthèse du profil de sécurité</u></p> <p>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</p>

pasiréotide par voie intramusculaire.

[...]

#### 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	Hyperglycémie,	Diabète de	

administré par voie intramusculaire était largement similaire dans les deux indications acromégalie et maladie de cushing.

#### Acromégalie

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.

[...]

#### Maladie de Cushing

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 lithiasis 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 dans les études 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	Hyperglycémie,	Diabète de type 2,	

<b>métabolisme et de la nutrition</b>	diabète	type 2, intolérance au glucose	
<b>Affections du système nerveux</b>		Céphalées, vertiges	
<b>Affections cardiaques</b>		Bradycardie sinusale**, allongement de l'intervalle QT	
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Diarrhée	Nausées, distension abdominale, douleur abdominale	
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Lithiase biliaire		
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Alopécie	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Réaction au site d'injection***	
<b>Investigations</b>		Augmentation de l'hémoglobine glyquée, élévation des alanines aminotransférases, élévation de la glycémie, élévation de la créatine phosphokinase (CPK) sanguine	Elévation de l'amylase

\* 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.

<b>la nutrition</b>		intolérance au glucose, diminution de l'appétit	
<b>Affections du système nerveux</b>		Céphalées, vertiges	
<b>Affections cardiaques</b>		Bradycardie sinusale**, allongement de l'intervalle QT	
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Diarrhée, nausées, douleur abdominale*	Distension abdominale, vomissements	
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Lithiase biliaire	Cholécystite*, cholestase	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Alopécie, prurit	
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		Réaction au site d'injection***	
<b>Investigations</b>		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

\* Termes groupés : L'insuffisance surrénalienne inclut l'insuffisance surrénalienne et la diminution de la cortisolémie.\*\* La bradycardie sinusale inclut la bradycardie et la bradycardie sinusale.\*\*\* Les douleurs abdominales incluent les douleurs abdominales et les douleurs abdominales hautes. Les

Description d'effets indésirables sélectionnés  
Troubles du métabolisme glucidique  
~~Chez les patients acromégales, [...]~~

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.

Description d'effets indésirables sélectionnés  
Troubles du métabolisme glucidique  
Acromégalie  
[...]

Dans les deux études pivots menées chez des patients atteints d'acromégalie, l'importance et la fréquence des hyperglycémies observées ont été plus élevés 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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

[...]

#### Affections gastro-intestinales

[...]. 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 octréotide 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.

[...]

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

[...]

#### Mécanisme d'action

[...]

**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

4 patients (2,7 %) respectivement.

[...]

#### Affections gastro-intestinales

[...]. Chez les patients acromégales, les 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 administré par voie intramusculaire et patients traités par octréotide 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

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.

[...]

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

[...]

#### Mécanisme d'action

[...]

**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
Lanréotide	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  $\text{Cl}_{50}$  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.

[...]

#### Métabolisme du glucose

[...]

#### 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

[...]

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

[...]

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
Lanréotide	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  $\text{Cl}_{50}$  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 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.

[...]

#### Métabolisme du glucose

[...]

#### 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

[...]

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

[...]

#### 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 (CLU<sub>m</sub>) 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.

#### Population pédiatrique

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).

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).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

[...]

### Elimination

[...]

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 âgés ( $\geq 65$ ans)*

L'âge n'est pas une covariable significative dans l'analyse pharmacocinétique de population chez des patients ~~ayant une acromégalie~~.

[...]

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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.

[...]

### Elimination

[...]

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<sub>inf,u</sub>) a été augmentée chez les sujets ayant une insuffisance rénale (légère : 33 %, modérée : 25 %, sévère : 99 %, terminale : 143 %) comparée au groupe contrôle.

[...]

#### *Patients âgés ( $\geq 65$ ans)*

L'âge n'est pas une covariable significative dans l'analyse pharmacocinétique de population chez les patients.

[...]

<p><b>6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur</b></p> <p>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), conditionnées 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><b>6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur</b></p> <p>Poudre : un flacon brun (en verre) muni d'un bouchon en caoutchouc (caoutchouc chlorobutyle) contenant la substance active (pasiréotide).</p> <p>Solvant : seringue incolore (en verre) préremplie et munie d'un capuchon ainsi que d'un bouchon-piston (en caoutchouc chlorobutyle), contenant 2 ml de solvant.</p> <p>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).</p> <p>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><b>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE</b></p> <p>Novartis Europharm Limited Wimblehurst Read Horsham West Sussex, RH12 5AB Royaume-Uni</p>	<p><b>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE</b></p> <p>Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Royaume-Uni</p>
<p><b>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE</b></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</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><b>8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b></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</p> <p><u>Signifor 60 mg poudre et solvant pour suspension injectable</u> EU/1/12/753/016</p> <p><u>EU/1/12/753/016-017</u></p>
<p><b>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION</b></p> <p>24.04.2012</p>	<p><b>9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION</b></p> <p>Date de première autorisation : avril 2012 Date du dernier renouvellement : 18 novembre 2016</p>

## ► SIGNIFOR 0,3 mg, 0,6 mg et 0,9 mg solution injectable

Seuls les paragraphes modifiés figurent dans ce tableau

RCP en vigueur le 18/09/17	RCP en vigueur au moment du dépôt
<b>1. DENOMINATION DU MEDICAMENT</b> Signifor 0,3 mg solution injectable Signifor 0,6 mg solution injectable Signifor 0,9 mg solution injectable	<b>1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT</b> Signifor 0,3 mg solution injectable Signifor 0,6 mg solution injectable Signifor 0,9 mg solution injectable
<b>4. DONNEES CLINIQUES</b> <b>4.1 Indications thérapeutiques</b> Signifor est indiqué dans le traitement de la maladie de Cushing chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou en cas d'échec de la chirurgie.	<b>4. INFORMATIONS CLINIQUES</b> <b>4.1 Indications thérapeutiques</b> 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.
<b>4.2 Posologie et mode d'administration</b> <u>Posologie</u> La dose initiale recommandée de Signifor est de 0,6 mg en injection sous-cutanée deux fois par jour. [....]	<b>4.2 Posologie et mode d'administration</b> <u>Posologie</u> La dose initiale recommandée est de 0,6 mg de pasiréotide en injection sous-cutanée deux fois par jour. [....] Si une dose de Signifor est oubliée, l'injection suivante doit être administrée au moment habituel. La dose ne doit pas être doublée pour compenser la dose oubliée. <u>Passage de la forme intramusculaire à la forme sous-cutanée</u> Aucune donnée clinique n'est disponible sur le passage de la forme intramusculaire du pasiréotide à la forme sous-cutanée. Si un tel changement est nécessaire, il est recommandé d'attendre au moins 28 jours entre la dernière injection intramusculaire et la première injection sous-cutanée, et d'initier les injections sous-cutanées à la dose de 0,6 mg de pasiréotide deux fois par jour. La réponse au traitement et la tolérance du patient doivent être surveillées et des ajustements de dose peuvent être nécessaires.
<b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b> <u>Métabolisme glucidique</u> [....] Le niveau d'hyperglycémie semble être plus élevé chez les patients présentant un état pré-diabétique ou un diabète installé. Au cours de l'étude clinique pivotale, les taux d'HbA <sub>1c</sub> ont augmenté de manière significative et se sont stabilisés, mais ils ne sont pas revenus aux valeurs initiales (voir rubrique 4.8). La plupart des cas d'arrêt du traitement et un taux plus élevé d'événements indésirables sévères hyperglycémie ont été rapportés chez les patients traités à la dose de 0,9 mg deux fois par jour.	<b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b> <u>Métabolisme glucidique</u> [....] Le niveau d'hyperglycémie semble être plus élevé chez les patients présentant un état pré-diabétique ou un diabète installé. Au cours de l'étude clinique pivotale, les taux d'HbA <sub>1c</sub> ont augmenté de manière significative et se sont stabilisés, mais ils ne sont pas revenus aux valeurs initiales (voir rubrique 4.8). La plupart des cas d'arrêt du traitement et un taux plus élevé d'événements indésirables sévères liés à l'hyperglycémie ont été rapportés chez les patients traités à la dose de 0,9 mg deux fois par jour.

[...]

Le statut glycémique (glycémie à jeun/hémoglobine A<sub>1C</sub> [GAJ/HbA<sub>1C</sub>]) doit être évalué avant l'instauration du traitement par pasiréotide. La surveillance de la glycémie à jeun et de l'HbA<sub>1C</sub> 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 deux à trois premiers mois et régulièrement ensuite, si cela est cliniquement justifié. De plus, une surveillance de la glycémie à jeun à 4 semaines et de l'HbA<sub>1C</sub> 3 mois après la fin du traitement doit être réalisée.

[...]

Les patients ayant une maladie de Cushing avec un mauvais contrôle glycémique (défini comme un taux d'HbA<sub>1c</sub> > 8 % sous traitement antidiabétique) peuvent être plus à risque de développer une hyperglycémie sévère et des complications associées. Chez les patients avec 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.

[...]

[...]

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer le potentiel d'interactions médicamenteuses.

Interactions pharmacocinétiques prévisibles entraînant des effets sur pasiréotide *In vitro*, pasiréotide s'est révélé être un substrat de la P-gp. Il se peut que les puissants inhibiteurs de la P-gp, par exemple kéroconazole, cyclosporine, vérapamil, clarithromycine, augmentent les concentrations du pasiréotide mais les implications cliniques de cet effet potentiel ne sont pas connues.

[...]

[...]

Le statut glycémique (glycémie à jeun/hémoglobine A<sub>1C</sub> [GAJ/HbA<sub>1C</sub>]) doit être évalué avant l'instauration du traitement par pasiréotide. La surveillance de la glycémie à jeun et de l'HbA<sub>1C</sub> 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 deux à trois premiers mois et régulièrement ensuite, si cela est cliniquement justifié, ainsi que pendant les deux à quatre semaines qui suivent une augmentation de dose. De plus, une surveillance de la glycémie à jeun à 4 semaines et de l'HbA<sub>1C</sub> 3 mois après la fin du traitement doit être réalisée.

[...]

Les patients ayant une maladie de Cushing avec un mauvais contrôle glycémique (défini comme un taux d'HbA<sub>1c</sub> > 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 avec 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.

[...]

#### Effet sur la fécondité

Les bénéfices thérapeutiques d'une diminution ou d'une normalisation des taux sériques de cortisol pourraient éventuellement restaurer la fertilité chez les patientes présentant une maladie de Cushing. Il est conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception adéquate au cours du traitement par Signifor (voir rubrique 4.6).

#### 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).

[...]

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Interactions pharmacocinétiques prévisibles entraînant des effets sur pasiréotide L'effet du vérapamil, un inhibiteur de la P-gp, sur la pharmacocinétique du pasiréotide administré par voie sous-cutanée a été évalué dans une étude d'interaction menée chez des volontaires sains. Aucun effet sur la pharmacocinétique (taux ou degré d'exposition) du pasiréotide n'a été observé.

[...]

### **Médicaments bradycardisants**

Une surveillance clinique de la fréquence cardiaque, en particulier en début de traitement, est recommandée chez les patients recevant du pasireotide en association avec des médicaments à effet bradycardisant tels que les bêta-bloquants (par exemple métaprolol, cartéolol, propranolol, sotalol), les anticholinergiques (par exemple bromure d'ipratropium, oxbutinine), certains inhibiteurs calciques (par exemple vérapamil, diltiazem, bépridil), certains antiarythmiques (voir également rubrique 4.4).

[...]

### **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

~~Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation du pasireotide chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Signifor ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.~~

#### Allaitement

[...]

#### Fécondité

~~On ne sait pas si le pasireotide a un effet sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez le rat ont mis en évidence des effets sur les paramètres de la reproduction chez la femelle (voir rubrique 5.3).~~

### **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 ou des maux de tête pendant le traitement par Signifor.~~

### **4.8 Effets indésirables**

#### Synthèse du profil de sécurité

Au total, 201 patients présentant une maladie de Cushing ont reçu Signifor dans les études de phases II et III. Le profil de tolérance de Signifor a concordé avec celui de la classe des analogues de la somatostatine, à l'exception de l'occurrence d'hypocortisolisme.

[...]

#### Tableau des effets indésirables

Les événements indésirables rapportés jusqu'à la date de clôture de l'analyse 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

### **Médicaments bradycardisants**

Une surveillance clinique de la fréquence cardiaque, en particulier en début de traitement, est recommandée chez les patients recevant du pasireotide en association avec des médicaments à effet bradycardisant tels que les bêta-bloquants (par exemple métaprolol, cartéolol, propranolol, sotalol), les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (par exemple rivastigmine, physostigmine), certains inhibiteurs calciques (par exemple vérapamil, diltiazem, bépridil), certains antiarythmiques (voir également rubrique 4.4).

[...]

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

~~Les données sur l'utilisation de pasireotide chez la femme enceinte sont limitées. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'utilisation de pasireotide n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (voir rubrique 4.4).~~

#### Allaitement

[...]

#### Fertilité

~~Les études effectuées chez le rat 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.~~

### **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, des vertiges ou des maux de tête pendant le traitement par Signifor.~~

### **4.8 Effets indésirables**

#### Synthèse du profil de sécurité

Au total, 201 patients présentant une maladie de Cushing ont reçu Signifor dans les études de phases II et III. Le profil de tolérance de Signifor a concordé avec celui de la classe des analogues de la somatostatine, à l'exception de l'occurrence d'hypocortisolisme et du degré d'hyperglycémie.

[...]

#### Tableau des effets indésirables

Les événements indésirables rapportés jusqu'à la date de clôture de l'analyse 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 observés dans l'étude de phase III chez des patients présentant une maladie de Cushing

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Fréquent :	Anémie
<b>Affections endocriniennes</b>	
Fréquent :	Insuffisance surrénalienne
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Très fréquent :	Hyperglycémie, diabète
Fréquent :	Diminution de l'appétit, diabète de type 2
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent :	Céphalées
<b>Affections cardiaques</b>	
Fréquent :	Bradycardie sinusale, allongement de l'intervalle QT
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent :	Hypotension
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent :	Diarrhée, douleurs abdominales, nausées
Fréquent :	Vomissements, douleur abdominale haute
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Très fréquent :	Cholélithiasse
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Fréquent :	Alopécie, prurit
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Fréquent :	Myalgie, arthralgie
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent :	Réaction au site d'injection, fatigue
<b>Investigations</b>	
Très fréquent :	Augmentation de l'hémoglobine glyquée
Fréquent :	Elévation des gamma-glutamyltransférases, élévation des alanines aminotransférases, élévation de la lipase, élévation de la glycémie,

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 observés dans l'étude de phase III chez des patients présentant une maladie de Cushing

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>			Anémie
<b>Fréquent :</b>			
<b>Affections endocriniennes</b>		Insuffisance surrénalienne	
<b>Fréquent :</b>			
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Hyperglycémie, diabète	Diminution de l'appétit, diabète de type 2, intolérance au glucose	
<b>Fréquent :</b>			
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées, vertiges		
<b>Fréquent :</b>			
<b>Affections cardiaques</b>	Bradycardie sinusale, allongement de l'intervalle QT		
<b>Fréquent :</b>			
<b>Affections vasculaires</b>	Hypotension		
<b>Fréquent :</b>			
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Diarrhée, douleurs abdominales, nausées	Vomissements, douleurs abdominales hautes	
<b>Fréquent :</b>			
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Cholécystite*, cholestase		
<b>Fréquent :</b>			
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Alopécie, prurit		
<b>Fréquent :</b>			
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Myalgie, arthralgie		
<b>Fréquent :</b>			
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Réaction au site d'injection, fatigue		
<b>Très fréquent :</b>			
<b>Investigations</b>	Augmentation de l'hémoglobine glyquée	Elévation des gamma-glutamyltransfér	
<b>Fréquent :</b>			

élévation de l'amylasémie, allongement du temps de Quick

[...]

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[...]

#### Mécanisme d'action

[...]

**Tableau 2** Affinités de liaison de la somatostatine (SRIF-14), du pasiréotide, de l'octréotide et du lanréotide 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
Lanréotide	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  $\text{Cl}_{50}$  exprimées en nmol/l.

[...]

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

[...]

#### Distribution

glyquée  
ases, élévation des alanines aminotransférases, élévation des aspartate aminotransférases, élévation de la lipase, élévation de la glycémie, élévation de l'amylasémie, allongement du temps de Quick

\* La cholécystite inclut la cholécystite 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

[...]

#### Mécanisme d'action

[...]

**Tableau 2** Affinités de liaison de la somatostatine (SRIF-14), du pasiréotide, de l'octréotide et du lanréotide aux cinq sous-types de récepteurs SSTR humains 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
Lanréotide	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  $\text{Cl}_{50}$  exprimées en nmol/l.

[...]

### 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

[...]

#### Distribution

<p>[...]</p> <p>Sur la base des données <i>in vitro</i>, pasireotide semble être un substrat du transporteur d'efflux P-gp (glycoprotéine P). Sur la base des données <i>in vitro</i>, pasireotide 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. Pasireotide n'est pas non plus un inhibiteur de l'OATP, 1B1 ou 1B3.</p> <p>[...]</p> <p><u>Populations particulières</u></p> <p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>Il n'a pas été mené d'études chez l'enfant et l'adolescent.</p> <p><u>Patients insuffisants rénaux</u></p> <p><del>Il n'a pas été mené d'études cliniques chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Cependant, la clairance rénale joue un rôle mineur dans l'élimination du pasireotide chez l'homme. Il est peu probable qu'une insuffisance rénale modérée ait un effet significatif sur les concentrations sanguines du pasireotide, mais il ne peut pas être exclu que l'exposition systémique soit augmentée dans l'insuffisance rénale sévère.</del></p> <p>[...]</p> <p><b>6.4 Précautions particulières de conservation</b></p> <p><del>A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.</del></p> <p><b>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE</b></p> <p>Novartis Europharm Limited Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB Royaume-Uni</p> <p><b>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION</b></p> <p>24.04.2012</p>	<p>[...]</p> <p>Sur la base des données <i>in vitro</i>, pasireotide semble être un substrat du transporteur d'efflux P-gp (glycoprotéine P). Sur la base des données <i>in vitro</i>, pasireotide 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, pasireotide n'est pas non plus un inhibiteur des UGT1A1, OATP, 1B1 ou 1B3, P-gp, BCRP, MRP2 et BSEP.</p> <p>[...]</p> <p><u>Populations particulières</u></p> <p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>Il n'a pas été mené d'études chez l'enfant et l'adolescent.</p> <p><u>Patients insuffisants rénaux</u></p> <p>La clairance rénale joue un rôle mineur dans l'élimination du pasireotide 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 pasireotide 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 pasireotide. L'exposition plasmatique au pasireotide sous sa forme non liée (ASC<sub>inf,u</sub>) a été augmentée chez les sujets ayant une insuffisance rénale (légère : 33 %, modérée : 25 %, sévère : 99 %, terminale : 143 %) comparée au groupe contrôle.</p> <p>[...]</p> <p><b>6.4 Précautions particulières de conservation</b></p> <p>A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.</p> <p><b>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b></p> <p>Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Royaume-Uni</p> <p><b>9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION</b></p> <p>Date de première autorisation : 24 avril 2012 Date du dernier renouvellement : 18 novembre 2016</p>
---	---