|  |  |
| --- | --- |
| Product Name | Signifor® LAR® |
| Active substance | Pasireotide LAR (long acting release)  Powder and solvent for suspension for intramuscular injection.  Powder:   * Poly(D,L-lactide-co-glycolide) * Poly(D,L-lactide-co-glycolide)   Solvent:   * Carmellose sodium * Mannitol * Poloxamer 188 * Water for injections |

|  |  |
| --- | --- |
| Indication and conditions of use | Medical need program to provide access to pasireotide LAR for adult patients with an uncontrolled acromegaly for whom treatment with first generation somatostatin analogues have failed (lack of suppression of GH nadir to < 1µg/L post OGTT with 75 g of glucose or a mean GH concentration of a 5-point profile within a 2-hour time period has to be > 2.5 g /L, elevated age- en sex matched IGF-1) |
| Conditions, delays and further rules for participation of patients | **Inclusion criteria:**  Patients eligible for inclusion in this Treatment Program have to meet all of the following criteria:   1. Male or female patients aged 18 years or older 2. Adult patients with active acromegaly due to a pituitary adenoma 3. Lack of suppression of GH nadir to < 1µg/L post OGTT with 75 g of glucose or a mean GH concentration of a 5-point profile within a 2-hour time period has to be > 2.5 μg /L. 4. Circulating IGF-I concentration elevated (age- and sex matched) 5. No curation obtained after primary neurosurgery or patient is not eligible for surgery 6. Patients not controlled by somatostatin analogues, such as octreotide and lanreotide (standard therapy) 7. Adequate end organ function as defined by:  * No evidence of significant liver disease: * Serum bilirubin ≤1.5 x ULN * INR < 1.3 * ALT and AST ≤ 2 x ULN * Alkaline phosphatase ≤ 2.5 x ULN  1. Written informed consent obtained prior to treatment to be consistent with local regulatory requirements 2. Male and female patients (≥ 18 years old) with an uncontrolled acromegaly, for whom no suitable treatment alternative exists or where alternative therapy has failed or has not been tolerated. 3. Is suffering from a serious or life-threatening disease or condition 4. Does not have access to a comparable or satisfactory alternative treatment (i.e., comparable or satisfactory treatment is not available or does not exist) 5. Is not eligible for participation in any of the ongoing clinical trials with pasireotide or has recently completed a clinical trial that has been terminated and, after considering other options (e.g., trial extensions, amendments, etc.), the clinical team has determined that treatment is necessary and there are no other feasible alternatives for the patient. Eligibility criteria differ in the different studies although patients with confirmed acromegaly (GH concentration in a 5-point profile over a 2-hour period ≥ 1 µg/L and sex- and age-adjusted IGF-1 >1.3 x ULN), inadequately controlled while on treatment with 1st generation somatostatine analogues, good glycemic control (HbA1C ≤8%) and no significant comorbidities (cardiac, liver) have to be considered for study inclusion. 6. There are meaningful human clinical data to support an assessment that the potential benefits to patient outweigh risks. 7. Meets any other relevant medical criteria for compassionate use of the investigational product 8. Is not being transferred from an ongoing clinical trial for which they are still eligible   **Exclusion criteria**  Patients eligible for this Treatment Program must not meet any of the following criteria:   1. Patients with a known hypersensitivity to somatostatin analogs or any component of the pasireotide LAR or S.C. formulations. 2. Patients with abnormal coagulation (PT or aPTT elevated by 30% above normal limits). 3. Patients on continuous anticoagulation therapy. Patients who were on anticoagulant therapy must complete a washout period of at least 10 days and have confirmed normal coagulation parameters before study inclusion. 4. Patients currently using warfarin / warfarin derivatives 5. Patients with symptomatic cholelithiasis. 6. Patients who are not biochemically euthyroid. Patients with known history of hypothyroidism are eligible if they are on adequate and stable replacement thyroid hormone therapy for at least 3 months. 7. QT-related exclusion criteria:  * QTcF at screening > 450 msec in males and > 460 msec in females * History of syncope or family history of idiopathic sudden death * Sustained or clinically significant cardiac arrhythmias * Risk factors for Torsades de Pointes such as hypokalemia, hypomagnesemia, cardiac failure, clinically significant/symptomatic bradycardia, or high-grade AV block * Concomitant disease(s) that could prolong QT such as autonomic neuropathy (caused by diabetes, or Parkinson's disease), HIV, cirrhosis, uncontrolled hypothyroidism or cardiac failure * Family history of long QT syndrome * Concomitant medications known to prolong the QT interval. * Potassium < or = 3.5 mmol/L  1. Patients who have any severe and/or uncontrolled medical conditions :  * Uncontrolled diabetes as defined by HbA1c > 8%\* despite adequate therapy, * Patients with the presence of active or suspected acute or chronic uncontrolled infection or with a history of immunodeficiency, including a positive HIV test result (ELISA and Western blot). An HIV test will not be required; however, previous medical history will be reviewed. * Non-malignant medical illnesses that are uncontrolled or whose control may be jeopardized by the treatment with this study treatment. * Life-threatening autoimmune and ischemic disorders.  1. Patients who have a history of another primary malignancy, with the exception of locally excised non-melanoma skin cancer and carcinoma in situ of the uterine cervix. Patients who have had no evidence of disease from another primary cancer for 1 or more years are allowed to participate in the study. 2. Patients with history of liver disease, such as cirrhosis or chronic active hepatitis B or C 3. Presence of Hepatitis B surface antigen (HbsAg) 4. Presence of Hepatitis C antibody (anti-HCV) 5. History of, or current alcohol misuses/abuse within the past 12 months. 6. Known gallbladder or bile duct disease, acute of chronic pancreatitis. 7. Patients with hypomagnesaemia (< 0.7mmol/L) 8. Patients with a history of non-compliance to medical regimens or who are considered potentially unreliable 9. Women of child-bearing potential, defined as all women physiologically capable of becoming pregnant, unless they are using highly effective methods of contraception during dosing. Highly effective contraception methods include:  * Total abstinence (when this is in line with the preferred and usual lifestyle of the subject. Periodic abstinence (e.g., calendar, ovulation, symptothermal, post-ovulation methods) and withdrawal are not acceptable methods of contraception * Female sterilization (have had surgical bilateral oophorectomy with or without hysterectomy) or tubal ligation at least six weeks before taking study treatment. In case of oophorectomy alone, only when the reproductive status of the woman has been confirmed by follow up hormone level assessment * Male sterilization (at least 6 months prior to screening). For female subjects on the study the vasectomized male partner should be the sole partner for that subject. * Combination of any two of the following (a+b or a+c, or b+c):  1. Use of oral, injected or implanted hormonal methods of contraception or other forms of hormonal contraception that have comparable efficacy (failure rate <1%), for example hormone vaginal ring or transdermal hormone contraception. 2. Placement of an intrauterine device (IUD) or intrauterine system (IUS) 3. Barrier methods of contraception: Condom or Occlusive cap (diaphragm or cervical/vault caps) with spermicidal foam/gel/film/cream/vaginal suppository  * In case of use of oral contraception women should have been stable on the same pill for a minimum of 3 months before taking study treatment.  1. If the patient is a sexually active male he is excluded unless he agrees to use a condom during intercourse while taking pasireotide and for 3 months after stopping pasireotide medication. They should not father a child in this period. A condom is required to be used also by vasectomized men in order to prevent delivery of the drug via seminal fluid   **Rules for participation:**   1. For submission of a request, the following steps have to be taken:  * An unsolicited request to be completed by the treating physician for individual patient supply * Signed informed consent form of the patient with a copy of his/her ID card and if applicable the number of social security * A written motivation by the treating physician to enrol the patient within this program * Signed declaration form of the physician including the fact that the treating physician is personally responsible for the use of the pasireotide and that he/she is trained on the protocol by reading the protocol carefully.  1. The unsolicited request form, the signed informed consent form, the declaration form of the physician and a copy of the ID card of the patient has to be sent to Novartis Pharma Belgium (by fax on 02/246 17 23). In order to ensure confidentiality, we only accept applications sent by fax on the number above. 2. Internal evaluation of the request by Novartis Pharma Belgium including obtaining Approval of the request by the medical director of Novartis global responsible for pasireotide LAR.   The total duration between initial application and delivery of the medication will be 4 weeks maximum due to the internal approval procedure. In this procedure, the responsible physician of the medical department of Novartis Belgium gives a reasoned advice on whether the patient can be included in this program. According to the internal Novartis procedures, the opinion of medical director of Novartis global responsible for pasireotide LAR is asked as well. Based on the reasoned advice of the responsible physician, the responsible of the program will make pasireotide LAR available for sending to the treating physician. |
| Duration of the program | This program will start as soon as this program is approved by the FAMHP. Pasireotide LAR will be provided free of charge by Novartis Pharma.  Inclusion in this program will end when drug reimbursement is obtained or when Novartis Pharma decides to discontinue this program in case of reimbursement refusal for this indication or in the light of newly emerged scientific data. Finally, this program will end on the 30 April 2020. Patients who are included in this program until that time and do not meet reimbursement criteria or in case when drug reimbursement is not obtained will be further treated with pasireotide for as long as treatment with pasireotide is beneficial. If the FAMHP (Federal Agency Medicines and Health) after evaluation concludes that pasireotide LAR no longer meets the criteria of Medical Need product, this program will end as well. The treating physician can also decide according to his clinical judgment to discontinue treatment, if the patients is no longer benefiting from continuation of the treatment. The patient can also decide at any time to end his participation. |
| Conditions of distribution | The medication is sent to the hospital pharmacy of the hospital of the treating physician. |
| Responsible of the program | **Responsible of the program**  Dr. Stefaan Vancayzeele  Chief Scientific Officer  Medialaan 40 bus 1  B-1800 Vilvoorde  Belgium  Tel: +32 (0)2 246 1759  Email [stefaan.vancayzeele@novartis.com](mailto:stefaan.vancayzeele@novartis.com)  **Responsible physician for this specific program and available for questions**  Dr. Lynn Vandamme  Medical Advisor  Medialaan 40 bus 1  B-1800 Vilvoorde  Belgium  Phone: +32 (0)2 246 17 76  [lynn.vandamme@novartis.com](mailto:annelore.cortoos@novartis.com) |
| Modalities for the disposal | Any unused medication needs to bereturned toNovartis Pharmaand destroyed in a local Novartis facility as soon as possible after the patient’s discontinuation from the Medical Need Program.  If drug is to be returned to Novartis for destruction contact Novartis Belgium to make arrangements for drug return. |
| The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions | Safety data are based on 491 acromegaly patients who received pasireotide (419 patients received pasireotide intramuscular use and 72 received pasireotide subcutaneous use) in phase I, II and III studies. The safety profile of pasireotide intramuscular use was consistent with the somatostatin analogue class, except for the higher degree and frequency of hyperglycemia seen with pasireotide intramuscular use.   * Very frequent (may affect more than 1 in 10 people): hyperglycemia, bile stones, diarrhea * Frequent (may affect less than 1 in 10 people): low cortisol levels, slow heartbeat, prolonged QT interval, stomach pain, fatigue, pallor (due to a low amount of red blood cells), headache, bloating, flatulence, difficult digestion, nausea, vomiting, constipation, discolored stools, thyroid problems, dizziness, pain, discomfort, itching and swelling at the injection site, change in liver function test results, abnormal blood results (large amounts creatinine, glycated hemoglobin, alanine and bilirubin in the blood), hair loss * Sometimes (may affect 1 in 100 people): changes in the blood results of the pancreas (amylase), combined elevation of liver enzymes and bilirubin (in rare cases can lead to liver failure |

|  |  |
| --- | --- |
| Nom du médicament | Signifor® LAR® |
| Nom de la substance active | Pasireotide LAR (long acting release)  Poudre et solvant pour suspension pour injection intramusculaire  Poudre:   * Poly(D,L-lactide-co-glycolide) * Poly(D,L-lactide-co-glycolide)   Solvant:   * Carmellose sodium * Mannitol * Poloxamer 188 * Eau pour préparations injectables |

|  |  |
| --- | --- |
| Indication et conditions d’utilisation | Programme médical d’urgence de pasiréotide LAR (Signifor LAR®) chez les patients souffrant d'acromégalie et insuffisamment contrôlés sous analogues de la somatostatine de 1re génération (absence d'inhibition des taux de GH jusqu'à <1 µg/l après la réalisation d'un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) avec 75 g de glucose, valeurs d'IGF-1 augmentées dans le sang (corrigées en fonction de l'âge et du sexe) |
| Conditions, délais et modalités dans lesquelles les patients sont admis dans le programme | **Critères d’inclusion**  Les patients doivent répondre à tous les critères figurant ci-dessous avant de pouvoir être inclus dans ce programme de traitement.   1. Patients masculins ou féminins âgés de 18 ans ou plus 2. Patients adultes souffrant d'acromégalie active résultant d'un adénome hypophysaire 3. Absence d'inhibition des taux de GH jusqu'à <1 µg/l après la réalisation d'un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) avec 75 g de glucose 4. Valeurs d'IGF-1 augmentées dans le sang (corrigées en fonction de l'âge et du sexe) 5. Pas de guérisons obtenu après chirurgie neuro chirurgicale ou le patient n’est pas admissible pour la chirurgie après le jugement du médecin traitant 6. Les patients n'ont pas pu être contrôlés à l'aide d'un traitement par analogues de la somatostatine de 1re génération, tels que l'octréotide et le lanréotide (traitement standard) 7. Fonction organique adéquate définie par les critères suivants :  * Absence de signes probants d'une affection hépatique * Bilirubinémie ≤ 1,5 x LSN * INR < 1,3 * ALT et AST ≤ 2 x LSN, * Phosphatase alcaline ≤ 2,5 x LSN  1. Formulaire de consentement éclairé signé, lequel doit être obtenu avant le début du traitement, conformément à la législation belge 2. Patients masculins et féminins (âgés de ≥ 18 ans) dont l'acromégalie est insuffisamment contrôlée et pour laquelle il n'existe pas de traitement adéquat ou pour laquelle le traitement n'a pas été suffisamment efficace ou n'a pas été toléré 3. Le/la patient(e) souffre d'une maladie ou affection grave et menaçant le pronostic vital 4. Le/la patient(e) n'a pas accès à un traitement similaire ni à un autre traitement (ex : un traitement alternatif similaire ou efficace n'est pas disponible ou n'existe pas) 5. Le/la patient(e) n'entre pas en considération pour une étude clinique en Belgique ou a récemment participé à une étude clinique qui a été arrêtée et, après évaluation des différentes options (telles qu'extensions d'étude, amendements, etc.), l'équipe clinique a établi que la poursuite du traitement est nécessaire et qu'aucun autre traitement n'est disponible pour ce/cette patient(e). Tous les patients atteints d'acromégalie confirmé (Concentration de GH dans un profil 5 points sur une période de 2 heures ≥ 1 g / L et IGF-1> 1,3 x LSN, âge et sexe ajusté), mal contrôlés pendant le traitement avec 1ère analogues de la somatostatine génération, avec un bon contrôle glycémique (HbA1c ≤8%) et pas de comorbidités importantes (cardiaque, foie) doivent être pris en considération pour inclusion dans les études qui sont en cours. 6. Il existe différentes données fiables d'études sur le pasiréotide LAR chez l'être humain qui soutiennent la balance positive entre les avantages et inconvénients potentiels. 7. Le/la patient(e) répond à tous les autres critères médicaux pertinents pour l'application d'un Programme médical d'urgence avec le pasiréotide 8. Le/la patient(e) n'est pas issu(e) d'une étude clinique toujours en cours et pour laquelle il/elle entre encore en considération.   **Critères d’exclusion**  Les patients qui entrent en considération pour ce programme ne peuvent pas répondre aux critères suivants :   1. Patients présentant une hypersensibilité connue aux analogues de la somatostatine ou à tout autre composant du pasiréotide LAR ou de la formulation sous-cutanée 2. Patients présentant une coagulation anormale (valeurs de PT ou d'aPTT dépassant la norme de plus de 30%) 3. Patients sous anticoagulothérapie permanente. Les patients qui ont été sous anticoagulothérapie auparavant doivent avoir subi une période de sevrage complet d'au moins 10 jours et présenter des paramètres de coagulation avérés normaux avant de pouvoir être inclus dans ce programme 4. Patients sous traitement par warfarine/ dérivés de la warfarine 5. Patients souffrant de cholélithiase symptomatique 6. Patients n'étant pas en euthyroïdie. Les patients présentant des antécédents connus d'hypothyroïdie peuvent être inclus dans ce programme à condition qu'ils soient sous un traitement de substitution adéquat depuis au moins 3 mois 7. Critères d'exclusion liés à l'intervalle QT :  * QTcF lors de la sélection > 450 msec chez les hommes et > 460 msec chez les femmes * Antécédents de syncopes ou antécédents familiaux de mort subite * Arythmies cardiaques persistantes ou cliniquement significatives * Facteurs de risque de torsades de pointe tels qu'une hypokaliémie, une hypomagnésémie, une insuffisance cardiaque, une bradycardie cliniquement significative/symptomatique ou un bloc AV de haut degré * Affections concomitantes susceptibles d'induire un allongement de l'intervalle QT, telles qu'une neuropathie autonome (résultant d'un diabète ou d'une maladie de Parkinson), le VIH, une cirrhose, une hypothyroïdie non contrôlée ou une insuffisance cardiaque * Antécédents familiaux de syndrome du QT * Médicaments concomitants susceptibles d'allonger l'intervalle QT * Kaliémie ≤ 3,5 mmol/l  1. Patients atteints d'affections médicales graves et/ou non contrôlées :  * Diabète sucré non contrôlé avec une HbA1c >8% en dépit d'un traitement adéquat * Patients souffrant d'une infection non contrôlée aiguë ou chronique ou suspects d'une telle infection, ou antécédents d'immunodéficience, comme un test VIH positif (ELISA ou Western blot). Un test VIH n'est pas nécessaire pour l'inclusion dans ce programme ; néanmoins, on contrôlera sur ce point les antécédents médicaux des patients candidats. * Affections médicales bénignes non contrôlées ou dont le contrôle peut être compliqué par le traitement avec ce médicament * Affections auto-immunes ou ischémiques menaçant le pronostic vital  1. Patients présentant des antécédents de tumeurs malignes primaires, à l'exception d'un cancer de la peau de type non-mélanome localement réséqué ou d'un carcinome in situ du col de l'utérus. Les patients qui ne présentent aucun signe probant de la présence de cette maladie après 1 an ou plus peuvent néanmoins participer à ce programme 2. Patients présentant des antécédents d'affections hépatiques telles qu'une cirrhose ou une hépatite B ou C chronique active 3. Patient chez qui l'on détecte la présence de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (HbsAg) 4. Présence d'anticorps anti-hépatite C (anti-HCV) 5. Antécédents d'alcoolisme ou alcoolisme actif au cours des 12 derniers mois 6. Affection connue de la vésicule biliaire ou des voies biliaires, pancréatite aiguë ou chronique 7. Patients présentant une hypomagnésémie (< 0,7mmol/l) 8. Patients présentant des antécédents de non-observance thérapeutique ou patients considérés comme potentiellement non fiables du point de vue de l'observance thérapeutique 9. Femmes en âge de procréer, et donc susceptibles de contracter une grossesse, sauf si elles utilisent des méthodes de contraception très efficaces. Sont considérées comme très efficaces les méthodes contraceptives suivantes :  * Abstinence totale (lorsque ceci est en accord avec le mode de vie de la patiente candidate). L'abstinence périodique (comme par exemple la méthode du calendrier, la méthode basée sur l'ovulation, la méthode sympto-thermique, la méthode post-ovulation) et le retrait sont considérés comme des méthodes non fiables. * Stérilisation de la femme (par ovariectomie chirurgicale bilatérale avec ou sans hystérectomie) ou ligature des trompes au moins 6 semaines avant l'instauration du médicament. Dans les cas où seule une ovariectomie a été réalisée, l'infertilité de la femme devra être démontrée au moyen d'une évaluation hormonale. * Stérilisation de l'homme (au moins 6 mois avant la sélection) par vasectomie. Pour les patientes de ce programme, il faudra dans ce cas que le partenaire masculin stérilisé soit leur unique partenaire sexuel. * Utilisation des combinaisons suivantes (a+b ou a+c ou b+c) :  1. Utilisation de méthodes hormonales par voie orale, injectable ou par implants, ou utilisation d'autres méthodes contraceptives hormonales d'efficacité prouvée comme par exemple l'anneau vaginal hormonal ou la contraception hormonale transdermique 2. Placement d'un dispositif ou système intra-utérin (DIU ou SIU) 3. Méthodes contraceptives de barrière : préservatif ou pessaire occlusif (diaphragme ou cape cervicale) associé à un(e) gel/mousse/revêtement/crème/ovule vaginal spermicide  * Dans le cas d'une utilisation de contraceptifs oraux, la femme devra avoir été sous un traitement stable avec la même pilule pendant au moins 3 mois avant de pouvoir débuter le médicament.  1. Si le patient candidat est un homme sexuellement actif, il sera exclu de la participation à ce programme sauf s'il consent à utiliser un préservatif lors de ses rapports sexuels, et ce, pendant la durée du traitement avec le pasiréotide et pendant au moins 3 mois supplémentaires après l'arrêt de celui-ci. Ces hommes ne pourront pas concevoir d'enfant durant cette période. Un préservatif devra également être utilisé chez les hommes stérilisés par vasectomie afin d'éviter la transmission de pasiréotide via le liquide séminal.   **Modalités dans lesquelles les patients sont admis dans le programme**   1. Pour la soumission d'une demande, les étapes suivantes doivent être prises:  * Demande individuelle rempli par le médecin traitant * Formulaire de consentement éclairé rempli et signé par le patient avec une copie de la carte d’identité du patient * Une motivation écrite par le médecin traitant pour inclure le patient dans ce programme * Déclaration signée par le médecin traitant notamment le fait que le médecin traitant est personnellement responsable de l'utilisation du pasiréotide et qu'il / elle connaît bien le contenu du protocole en lisant attentivement le protocole.  1. La demande individuelle du médecin et le formulaire de consentement éclairé rempli et signé par le patient avec une copie de la carte d’identité doit être envoyé seulement par télécopier à Novartis Belgique au numéro suivant : 02/246 17 23. Afin d'assurer la confidentialité, nous n’acceptons que les demandes envoyées par fax sur le numéro ci-dessus. 2. Evaluation interne de la demande par Novartis Pharma Belgique y compris obtenir une approbation de la demande par l'équipe médicale responsable du programme au niveau de Novartis Global.   Durée entre l'application et l'approbation finale en envoyant le médicament à l'hôpital est jusqu’à 4 semaines. Cette durée est causée par la durée de la procédure d’approbation interne.  Dans cette procédure, le médecin responsable pour ce programme de Novartis Belgique donne un avis motivé sur si le patient peut être inclus dans ce programme. Selon les procédures internes de Novartis, l'avis du directeur médical de Novartis responsable pour pasiréotide LAR au niveau du siège est demandé ainsi. Basé sur l'avis motivé du médecin responsable, le responsable du programme fera pasiréotide LAR disponibles pour l'envoi au médecin traitant. |
| Durée | Ce programme débutera dès l'obtention de toutes les approbations requises des autorités (AFMPS), de l'hôpital. Inclusion dans ce programme prendra fin en Belgique lorsque le remboursement par l'INAMI sera organisé ou lorsque Novartis Pharma décide de discontinuer ce programme en cas de refus de remboursement ou apparition des nouvelles données scientifiques, selon la première éventualité. Enfin, ce programme prendra fin le 30 avril 2020. Tous les patients qui ont été inclus dans ce programme avant la fin d’inclusion seront encore traités avec ce produit pour aussi longtemps qu'ils en ont bénéficié jusqu’à le moment qu’ils répondent aux critères de remboursement. Si le remboursement n’est pas obtenu, tous les patients seront aussi traités avec ce produit pour aussi longtemps qu'ils en ont bénéficié. A partir du moment que le pasiréotide LAR ne répond plus aux critères de produit Medical Need après une évaluation par l'AFMPS (Agence fédérale des médicaments et de la santé), ce programme sera mis en arrêt. Le médecin traitant peut aussi décider d’arrêter le médicament s’il estime que le traitement n’est plus bénéfique pour le/la patient(e). Le patient a aussi la possibilité d’arrêter sa participation à ce programme à chaque moment. |
| Conditions de distribution | Le médicament est envoyé à la pharmacie de l'hôpital ou à l'hôpital ou le médecin traitant. |
| Responsable | **Responsable du programme:**  Dr. Stefaan Vancayzeele  Directeur scientifique de Novartis Pharmaceuticals Belgique  Medialaan 40 boîte 1  B-1800 Vilvoorde  Belgique  Tél: +32 (0)2 246 1759  Email [stefaan.vancayzeele@novartis.com](mailto:stefaan.vancayzeele@novartis.com)  **Médecin responsable pour ce programme spécifique et disponible pour des questions**  Dr. Lynn Vandamme  Conseillère médicale de Novartis Oncologie Belgique  Medialaan 40 boîte 1  B-1800 Vilvoorde  Belgique  Tél : +32 (0)2 246 17 76  [lynn.vandamme@novartis.com](mailto:lynn.vandamme@novartis.com) |
| Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités | Tout médicament non utilisé du programme médical d'urgence doit être détruit lorsque vous arrêtez le traitement par pasiréotide. Ce médicament ne peut être détruit qu'au sein des établissements de Novartis Belgique. Étant donné que le pasiréotide LAR ne peut être administré qu'à l'hôpital, votre médecin traitant et/ou votre hôpital devra contacter Novartis Belgique pour plus de détails concernant le retour des médicaments non utilisés |
| Données pour l’enregistrement des suspicions d’effets  indésirables graves | Les données de sécurité sont basées sur 491 patients de l'acromégalie ayant reçu pasiréotide (419 patients ont reçu pasiréotide par voie intramusculaire de et 72 patients par voie sous-cutanée) dans les études cliniques Phase I, II et III. Le profil de sécurité est conforme à la classe des analogues de la somatostatine, à l'exception du plus haut degré et la fréquence de l'hyperglycémie observée avec l'utilisation pasiréotide par voie intramusculaire.   * Très fréquents (peuvent survenir chez plus d'1 personne sur 10) : Taux élevé de glucose dans le sang, calculs biliaires, diarrhée * Fréquents (peuvent survenir chez 1 personne sur 10 au maximum) : Faibles taux de cortisol (une faiblesse extrême, une fatigue, une perte de poids, des nausées, des vomissements et une hypotension), fréquence cardiaque lente, aallongement de l'intervalle QT, douleur abdominale, fatigue, pâleur de la peau (symptômes d'une trop faible quantité de globules rouges), maux de tête, ballonnements, flatulences, digestion difficile, nausées, vomissements, constipation, selles décolorées, problèmes de thyroïde, vertiges, douleur, inconfort, démangeaisons et gonflement au niveau du site d'injection, modifications des résultats d'analyses de la fonction hépatique, résultats anormaux des analyses sanguines (taux élevés de créatine kinase, d'hémoglobine glyquée, d'alanine transférase et de bilirubine dans le sang), chute de cheveux * Peu fréquents (peuvent survenir chez 1 personne sur 100) : modifications des résultats sanguins du pancréas (amylase), élévation combinée des enzymes hépatiques et de la bilirubine dans le sang (pouvant évoluer dans de rares cas vers une insuffisance hépatique) |

|  |  |
| --- | --- |
| Naam geneesmiddel | Signifor® LAR® |
| Naam actieve substantie | Pasireotide LAR  Poeder en solvent voor suspensie voor intramusculaire injectie.  Powder:   * Poly(D,L-lactide-co-glycolide) * Poly(D,L-lactide-co-glycolide)   Solvent:   * Carmellose sodium * Mannitol * Poloxamer 188 * Water voor injectie |

|  |  |
| --- | --- |
| Indicatie en gebruiksvoorwaarden | Medisch noodprogramma van pasireotide LAR (Signifor LAR®) voor patiënten met acromegalie onvoldoende gecontroleerd onder therapie met 1e generatie somatostatine analogen (afwezigheid van onderdrukking van de GH spiegels tot <1 µg/L na uitvoering van een orale glucose tolerantie test (OGTT) door middel van 75 g glucose, gestegen IGF-1 waarden in de bloedcirculatie (overeenkomstig leeftijd en geslacht). |
| Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten  worden toegelaten | **Inclusie criteria**  Patiënten dienen aan alle onderstaande criteria te voldoen vooraleer ze kunnen geïncludeerd worden in dit behandelingsprogramma.   1. Mannelijke of vrouwelijke patiënten die 18 jaar zijn of ouder. 2. Volwassen patiënten met actieve acromegalie als gevolg van een hypofysair adenoom. 3. Afwezigheid van onderdrukking van de GH spiegels tot <1 µg/L na uitvoering van een orale glucose tolerantie test (OGTT) door middel van 75 g glucose. 4. Gestegen IGF-1 waarden in de bloedcirculatie (overeenkomstig leeftijd en geslacht). 5. Geen curatie na primaire heelkundige neurochirurgische ingreep of patiënt komt niet in aanmerking voor heelkunde na oordeel van de behandelende arts 6. Patiënten zijn niet gecontroleerd door middel van behandeling met de 1e generatie somatostatine analogen zoals octreotide en lanreotide (standaardbehandeling). 7. Adequate orgaanfunctie zoals gedefinieerd door:  * Geen evidentie voor een leveraandoening * INR < 1.3 * Serum bilirubine ≤1.5 x ULN * ALT and AST ≤ 2 x ULN, * Alkalisch fosfatase ≤ 2.5 x ULN  1. Ondertekend informed consent formulier dewelke dient bekomen te worden voor start van de behandeling overeenkomstig met de Belgische wetgeving. 2. Mannelijke en vrouwelijke patiënten (≥ 18 jaar oud) met onvoldoende controle van hun acromegalie, waarvoor geen gepaste behandeling bestaat of waarbij de behandeling onvoldoende heeft gewerkt of niet werd verdragen. 3. Patiënt lijdt aan een ernstige en levensbedreigende ziekte of aandoening. 4. Patiënt heeft geen toegang tot vergelijkbare of andere behandeling (vb. vergelijkbare of afdoende alternatieve behandeling is niet beschikbaar of is onbestaande). 5. Patiënt komt niet in aanmerking voor een klinische studie in België of heeft recent deelgenomen aan klinische studies die stopgezet is en na overweging van verschillende opties (zoals studie extensies, amendementen, etc.) heeft het klinisch team besloten dat verdere behandeling noodzakelijk is en er geen andere behandelingen beschikbaar zijn voor de patiënt. De inclusiecriteria zijn verschillend voor de verschillende lopende studies. Echter patiënten die bevestigde acromegalie hebben (GH concentratie van ≥ 1 µg/L gemeten tijdens een 5 punts profiel gedurende een 2 uur durende periode in combinatie met een gestegen IGF-1 >1.3 x ULN), die onvoldoende gecontroleerd zijn onder therapie met 1e generatie somatostatine analogen, een goede glycemische controle hebben (HbA1C ≤8%) en geen argumenten voor significante comorbiditeiten hebben (lever, hart) dienen zeker in overweging genomen te worden voor deelname een klinische studie. 6. Er zijn verschillende betrouwbare data aanwezig van studies met pasireotide LAR in mensen die ondersteunen dat de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële nadelen. 7. De patiënt beantwoordt aan alle andere relevante medische criteria voor de toepassing van een Medical Need programma met pasireotide. 8. Patiënt komt niet van een klinische studie die nog steeds loopt en waarvoor de patiënt nog in aanmerking komt.   **Exclusie criteria**  Patiënten die in aanmerking komen voor dit programma mogen niet voldoen aan de volgende criteria:   1. Patiënten met een gekende overgevoeligheid voor somatostatine analogen of eender welk bestanddeel van de pasireotide LAR of subcutane formulatie. 2. Patiënten met een abnormale stolling (PT of aPTT waarden die zich meer dan 30% boven de normale waarde bevindt). 3. Patiënten op continue antistollingstherapie. Patiënten die voorheen op antistollingstherapie hebben gestaan dienen een volledige wash out periode van tenminste 10 dagen achter de rug te hebben met een bewezen normale stollingsparameters vooraleer geïncludeerd te kunnen worden in dit programma. 4. Patiënten onder therapie met warfarine/ warfarine derivaten. 5. Patiënten met symptomatische cholelithiasis. 6. Patiënten met afwezigheid van euthyroide status. Patiënten met een gekende voorgeschiedenis van hypothyroïdie kunnen geïncludeerd worden in dit programma op voorwaarde dat ze op adequate substitutietherapie staan gedurende minimaal 3 maanden. 7. QT-gerelateerde exclusie criteria:  * QTcF bij screening > 450msec bij mannen en >460msec bij vrouwen * Voorgeschiedenis van syncope of een familiale voorgeschiedenis van plotse dood * Persisterende of klinisch significante cardiale aritmieën * Risicofactoren voor Torsades de Pointes zoals hypokalemie, hypomagnesemie, hartfalen, klinisch significante/symptomatische bradycardie of een hooggradig AV block * Concomitante aandoeningen die kunnen aanleiding geven tot een verlengd QT interval zoals autonome neuropathie (ten gevolge van diabetes of ziekte van Parkinson), HIV, cirrose, ongecontroleerde hypothyroïdie of hartfalen) * Familiale voorgeschiedenis van een verlengd QT syndroom * Concomitante medicatie die het QT interval kunnen verlengen * Kaliumgehalte van ≤ 3.5 mmol/L  1. Patiënten met ernstige en/of ongecontroleerde medische aandoeningen:  * Ongecontroleerde diabetes mellitus met aanwezigheid van HbA1C >8% ondanks adequate behandeling * Patiënten met of verdacht voor de aanwezigheid van een acute of chronisch niet gecontroleerde infectie of een voorgeschiedenis van een immuundeficiëntie, zoals een positieve HIV test (ELISA of Western blot). Een HIV test is niet noodzakelijk voor inclusie in dit programma, doch de medische voorgeschiedenis van de kandidaat patiënt wordt wel hierop gecontroleerd * Benigne medische aandoeningen die niet gecontroleerd zijn of waarbij ziekte controle kan bemoeilijkt worden door behandeling met deze medicatie * Levensbedreigende auto-immune of ischemische aandoeningen  1. Patiënten met een voorgeschiedenis van primaire maligniteiten, met de uitzondering van een lokaal gereseceerde non-melanoma huidkanker of carcinoma in situ van de baarmoederhals. Patiënten die echter geen evidentie hebben voor aanwezigheid van deze ziekte na 1 of meerdere jaren mogen echter wel deelnemen aan dit programma 2. Patiënten met een voorgeschiedenis van leveraandoeningen zoals cirrose of chronisch actieve hepatitis B of C 3. Patiënten met een aanwezigheid van het Hepatitis B surface antigen (HbsAg) 4. Aanwezigheid van het Hepatitis C antilichaam (anti-HCV) 5. Voorgeschiedenis van, of actieve aanwezigheid van alcoholmisbruik gedurende de laatste 12 maanden 6. Gekende galblaas of galweg aandoening, acute of chronische pancreatitis 7. Patiënten met hypomagnesemie (< 0.7mmol/L) 8. Patiënten met een voorgeschiedenis van therapie ontrouw of patiënten die beschouwd worden als potentieel niet te vertrouwen op het gebied van therapie trouw 9. Vrouwen tijdens hun vruchtbare periode, die dus mogelijks zwanger kunnen geraken tenzij zij gebruik maken van zeer effectieve anticonceptie methoden. Onder zeer effectieve contraceptiva worden beschouwd:  * Volledige abstinentie (wanneer dit in lijn is met de levenswijze van de kandidaat patiënt). Periodische abstinentie (zoals vb. kalendermethode, ovulatiemethode, symptothermale methode, post-ovulatie methode) en terugtrekking worden als niet betrouwbaar beschouwd. * Sterilisatie van de vrouw (door middel van chirurgische bilaterale oophorectomie met of zonder hysterectomie) of afbinding van de eileiders ten minste 6 weken voor de start van de medicatie. Wanneer enkel een oophorectomie werd uitgevoerd, dient de onvruchtbaarheid van de vrouw te worden aangetoond door middel van een hormonale evaluatie. * Sterilisatie van de man (ten minste 6 maanden voorafgaandelijk aan de screening) door middel van vasectomie. Voor de vrouwelijke patiënten in dit programma, dient in dit geval de gesteriliseerde mannelijke partner de enige seksuele partner te zijn van de patiënte. * Gebruik van de volgende combinaties (a+b of a+c of b+c):  1. Gebruik van een orale, injecteerbare of implanteerbare hormonale methodes van anticonceptie of gebruik van andere bewezen effectieve methodes van hormonale anticonceptie zoals de hormonale vaginale ring of transdermale hormonale contraceptie 2. Plaatsing van een intra-uterien device (IUD) of systeem (IUS) 3. Barrière methodes voor contraceptie: condoom of occlusief kapje (diafragma of cervicale kapjes) bedekt met een spermicide gel/schuim/film/crème/ vaginale suppo  * In geval van gebruik van orale contraceptiva dient de vrouw op een stabiele behandeling te staan met dezelfde pil gedurende tenminste 3 maanden vooraleer de medicatie kan gestart worden.  1. Wanneer de kandidaat patiënt een seksueel actieve man is, wordt hij uitgesloten voor deelname aan dit programma tenzij hij ermee instemt om een condoom te gebruiken tijdens geslachtsgemeenschap gedurende de periode van behandeling met pasireotide en tenminste nog 3 maanden na stopzetting van de therapie met pasireotide. Deze mannen mogen geen kind verwekken tijdens deze periode. Een condoom dient ook gebruikt te worden bij gesteriliseerde mannen door middel van vasectomie om overdracht van pasireotide via het zaadvocht te vermijden. At Visit “x,” an eligible patient will be given the lowest available randomization number. This number assigns the patient to one of the treatment arms. The investigator will enter the randomization number on the CRF).   **Nadere regels waaronder patiënten worden toegelaten:**   1. Voor het indienen van een aanvraag zullen volgende stappen moeten ondernomen worden:  * Individuele aanvraag ingevuld door de behandelende arts * ICF ingevuld en door de patiënt ondertekend met kopie van de identiteitskaart van de patiënt * Een geschreven motivatie voor inclusie van deze patiënt in dit programma door de behandelende arts * Ondertekende verklaring door de behandelende arts die ondermeer stelt dat hij/zij persoonlijk verantwoordelijk is voor het gebruik van pasireotide LAR en dat hij/zij voldoende getraind is op het protocol door aandachtig het protocol te hebben gelezen.  1. Zowel de individuele aanvraag van de arts als het ondertekende toestemmingsformulier als de kopie van de identiteitskaart dient gefaxt te worden naar Novartis België op het volgende nummer: 02/246 17 23. Om confidentialiteit te waarborgen, aanvaarden wij enkel aanvragen die naar ons worden verstuurd via fax op bovenstaand nummer. 2. Interne evaluatie van de aanvraag door Novartis Pharma België die ondermeer inhoudt dat een goedkeuring verkregen wordt van de aanvraag door het medisch team die verantwoordelijk is voor het programma op niveau van het hoofdkwartier (Novartis Global).   De duurtijd tussen oorspronkelijke aanvraag en uiteindelijke verzending van de medicatie kan tot 4 weken maximum duren, dit als gevolg van de duurtijd van de procedure voor interne goedkeuring. In deze procedure, geeft de verantwoordelijke arts voor dit programma een gemotiveerd advies over het feit of de patiënt al dan niet kan deelnemen aan dit programma. Overeenkomstig de interne Novartis procedures, wordt eveneens het advies van de globale medisch directeur van Novartis, verantwoordelijk voor pasireotide LAR, gevraagd. Op basis van het gemotiveerd advies van de verantwoordelijke arts voor dit programma zal de verantwoordelijke van het programma pasireotide LAR beschikbaar stellen zodanig dat het kan verzonden worden naar de behandelende arts. |
| Looptijd | Dit programma start van zodra alle benodigde goedkeuring van de overheid (FAGG), het ziekenhuis en het ethisch comité beschikbaar zijn en van zodra de behandelende artsen en de apotheek van het ziekenhuis volledig zijn ingelicht. Vanaf dat moment kan de arts starten met het behandelen van patiënten binnen dit programma. Pasireotide LAR zal gratis ter beschikking worden gesteld door Novartis.  Inclusie in dit programma zal beëindigd worden wanneer in België de terugbetaling door het RIZIV zal geregeld zijn of wanneer Novartis beslist het programma stop te zetten in geval van het niet bekomen van terugbetaling of wanneer nieuwe wetenschappelijke data verschijnen, afhankelijk van wat eerst komt. Het programma zal uiteindelijk stopgezet worden op 30 april 2020. Patiënten die tot die tijd in het programma geïncludeerd zullen zijn en bij terugbetaling van het product hiervoor niet in aanmerking komen, of wanneer er geen terugbetaling bekomen wordt zullen verder behandeld worden met dit product tot zolang zij er baat bij hebben. Ook wanneer pasireotide LAR niet meer voldoet aan de criteria van Medical Need product na evaluatie door het FAGG (Federaal Agentschap Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), zal dit programma stopgezet worden. De behandelende geneesheer kan eveneens beslissen om de medicatie stop te zetten indien hij van mening is dat verderzetting van deze therapie niet meer voordelig is voor de patiënt. De patiënt kan eveneens altijd beslissen om deelname aan dit programma stop te zetten. |
| Distributievoorwaarden | De medicatie wordt verstuurd naar de ziekenhuisapotheek van het ziekenhuis van de behandelende arts. |
| Verantwoordelijke | Verantwoordelijke voor het programma: Dr. Stefaan Vancayzeele  Chief Scientific Officer Novartis Pharmaceuticals Belgium  Medialaan 40 bus 1  B-1800 Vilvoorde  België Verantwoordelijke arts voor dit specifiek programma en beschikbaar voor vragen Dr. Lynn Vandamme  Medical Advisor Novartis Oncology Belgium  Medialaan 40 bus 1  B-1800 Vilvoorde  België  Tel: +32 (0)2 246 17 76  [lynn.vandamme@novartis.com](mailto:annelore.cortoos@novartis.com) |
| Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel | Ongebruikte medical need medicatie dient vernietigd te worden wanneer de patiënt de behandeling met pasireotide stopzet. Deze medicatie mag enkel vernietigd worden in de faciliteiten van Novartis België. Voor de praktische regeling van het terugsturen van de medicatie naar Novartis België, dient men contact op te nemen met Novartis België. |
| Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen | Onderstaande veiligheidsdata zijn gebaseerd op 491 patiënten met acromegalie die deelnamen aan klinische studies (419 patiënten hebben pasireotide LAR gekregen (intramusculair), terwijl 72 patiënten pasireotide via subcutane weg hadden gekregen), zowel fase 1, 2 als 3. Het veiligheidsprofiel van pasireotide LAR bleek consistent met dat van de 1e generatie somatostatine analogen, met uitzondering van frequenter optreden van hyperglycemie in een meer uitgesproken graad.   * Zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen): hyperglycemie, galstenen, diarree * Vaak (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen): hypocortisolemie, trage hartslag, verlengd QT-interval, buikpijn, vermoeidheid, bleke huid (verschijnselen van een te lage hoeveelheid rode bloedcellen, hoofdpijn, opgeblazen gevoel, winderigheid, moeilijke vertering, misselijkheid, braken, constipatie, verkleurde stoelgang, schildklierproblemen, duizeligheid, pijn, ongemak, jeuk en zwelling op de injectieplaats, verandering in de testresultaten van de leverfunctie, abnormale bloedresultaten (grote hoeveelheden creatininekinase, geglycosyleerd hemoglobine, alaninetransferase en bilirubine in het bloed), haaruitval * Soms (kunnen voorkomen bij 1 op de 100 mensen): verandering in de bloedresultaten van de alvleesklier (amylase), gecombineerde verhoging van leverenzymen en bilirubine (kan in zeldzame gevallen aanleiding geven tot leverfalen) |