

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
5 mars 2014

**SOMAVERT 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable**

B/30 (CIP : 34009 360 783 7 6)

**SOMAVERT 15 mg, poudre et solvant pour solution injectable**

B/30 (CIP : 34009 360 784 3 7)

**SOMAVERT 20 mg, poudre et solvant pour solution injectable**

B/30 (CIP : 34009 361 181 0 2)

B/1 (CIP : 34009 362 250 6 0)

Laboratoire PFIZER

DCI	pegvisomant
Code ATC (2013)	H01AX01 (Hormones de l'antéhypophyse et analogues)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription. Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données. Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire, conformément à l'article R 163-12, 21, 19 du code de la sécurité sociale.</b>
Liste(s) concernée(s)	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indication concernée	<b>« Traitement de l'acromégalie chez des patients qui ont eu une réponse insuffisante à la chirurgie et/ou la radiothérapie et chez lesquels un traitement médical approprié par les analogues de la somatostatine n'a pas normalisé les concentrations en IGF-I ou n'a pas été toléré. »</b>

<b>SMR</b>	<b>modéré.</b>
<b>ASMR</b>	<b>Inchangé.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>SOMAVERT est un traitement de 3<sup>ème</sup> intention, en cas de réponse inadéquate à la chirurgie et/ou à la radiothérapie et de résistance ou d'intolérance aux analogues de la somatostatine.</b>
<b>Recommandations de la Commission</b>	<b>La Commission regrette la qualité insuffisante du rapport de l'étude ACROStudy française qui lui a été soumis. Elle souhaite disposer du rapport final de cette étude lors du prochain renouvellement d'inscription de SOMAVERT. Dans cette évaluation, elle sera très attentive à la qualité et à l'exhaustivité du recueil des données, en particulier pour les données d'efficacité, clinique et biologique, de suivi des comorbidités et de l'évolution de la prise en charge des patients non répondeur au pegvisomant.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	13 novembre 2002 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament orphelin Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle Prescription réservée aux spécialistes et services ENDOCRINOLOGIE Prescription réservée aux spécialistes et services MEDECINE INTERNE

Classification ATC	2013 H : Hormones systémiques, hormones sexuelles et insulines exclues H01 : Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues H01A : Hormones de l'antéhypophyse et analogues H01AX : Autres hormones de l'antéhypophyse et analogues H01AX01 : Pegvisomant
--------------------	--

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités SOMAVERT 10 mg, 15 mg et 20 mg réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 30/03/2009.

Dans son avis d'inscription du 14 janvier 2004, la Commission de la transparence a considéré que le service médical rendu de SOMAVERT était important, compte tenu de la gravité de la maladie et malgré une efficacité clinique mal déterminée et qu'il apportait une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III). La Commission a demandé la réalisation d'une étude de suivi, exhaustive, à long terme, concernant les 300 premiers patients traités par SOMAVERT en France, comportant notamment les données suivantes : indication, conditions d'utilisation (traitements antérieurs de l'acromégalie et résultats), dosages d'IGF-1 et des enzymes hépatiques, signes cliniques et surveillance myocardique, examen IRM annuel de l'hypophyse et tolérance.

Les données du premier rapport intermédiaire de l'étude post-inscription française (mais fondées sur un gel de base du 15 avril 2008) ont été évaluées le 1<sup>er</sup> décembre 2010. La Commission a considéré que le service médical rendu de SOMAVERT était modéré et que l'amélioration de service médical rendu était mineure (ASMR IV) dans l'indication de l'AMM. En effet, les résultats des études observationnelles et notamment des résultats intermédiaires de l'étude française montraient un taux de normalisation de l'IGF-1 moindre en pratique clinique quotidienne (de l'ordre de 50%, 60% et 70% de patients normalisés d'après les résultats préliminaires des études menées en France, dans plusieurs pays étrangers et entre autres, en Allemagne) par rapport aux résultats constatés préalablement dans les essais cliniques (jusqu'à 90% de patients normalisés après 12 semaines de traitement) et une absence d'évolution des paramètres cliniques et biologiques de suivi.

La Commission a évalué les données du deuxième rapport intermédiaire (fondées sur un gel de base le 31 décembre 2009) dans son avis du 15 mai 2013.

Compte-tenu de la qualité insuffisante du déroulement de ces études (objectifs d'inclusion non atteints, données de suivi encore limitées, données manquantes) et des résultats intermédiaires des études observationnelles montrant une moindre efficacité du pegvisomant sur la normalisation des taux l'IGF-1 en pratique courante et en l'absence d'évolution des autres paramètres cliniques

et biologiques étudiés, la Commission a estimé que ces études ne permettaient pas de statuer sur des données suffisamment robustes.

La Commission a considéré que le service médical rendu de SOMAVERT était faible et que l'amélioration de service médical rendu restait mineure (ASMR IV) dans l'indication de l'AMM.

Le laboratoire a déposé le 15 novembre 2013 le troisième rapport intermédiaire de l'étude post-inscription française (fondé cette fois sur un gel de base le 01 juillet 2013). La demande de renouvellement d'inscription de SOMAVERT est associée à une demande une réévaluation de son service médical rendu (de faible à modéré).

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« Traitement de l'acromégalie chez des patients qui ont eu une réponse insuffisante à la chirurgie et/ou la radiothérapie et chez lesquels un traitement médical approprié par les analogues de la somatostatine n'a pas normalisé les concentrations en IGF-1 ou n'a pas été toléré ».

## 04 POSOLOGIE

---

« Une dose de charge de 80 mg de pegvisomant devra être administrée par voie sous-cutanée sous contrôle médical. Ensuite, SOMAVERT 10 mg reconstitué dans 1 ml de solvant devra être administré une fois par jour par voie sous-cutanée.

Le site d'injection doit être alterné quotidiennement afin de prévenir la survenue de lipohypertrophie.

L'ajustement de dose devra être basé sur les taux sériques d'IGF-1. Les concentrations sériques d'IGF-1 doivent être mesurées toutes les quatre à six semaines, et une adaptation appropriée des doses doit être faite par palier de 5 mg/jour de façon à maintenir la concentration d'IGF-1 sérique dans la fourchette normale correspondant à l'âge du patient et à maintenir une réponse thérapeutique optimale.

La dose maximale ne doit pas dépasser 30 mg/jour. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

L'acromégalie est une maladie acquise, rare, liée à une sécrétion excessive d'hormone de croissance (GH). Elle s'accompagne de comorbidités : hypertension artérielle, diabète, cardiomyopathie, apnée du sommeil, arthropathies, avec pour conséquence une augmentation de la mortalité par rapport à la population générale.

Le traitement chirurgical est le traitement de première intention de l'acromégalie. En cas d'échec, d'absence de bon contrôle après chirurgie ou si la chirurgie est impossible ou contre-indiquée, le recours à la radiothérapie ou aux analogues de somatostatine est préconisé en deuxième intention.

Après la chirurgie et/ou la radiothérapie et les analogues de la somatostatine, la seule alternative thérapeutique est le pegvisomant.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Il n'existe pas de comparateurs pertinents indiqués en troisième ligne dans le traitement de l'acromégalie en cas de réponse insuffisante à la chirurgie et/ou la radiothérapie, et aux analogues de la somatostatine.

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	<b>14 janvier 2004</b> <b>Inscription</b>
<b>SMR</b> (libellé)	<p>L'acromégalie est liée dans la majorité des cas à un adénome hypophysaire avec hypersecrétion de somatotropine. Cette pathologie engage le pronostic vital directement à moyen ou long terme, ou par suite de complications.</p> <p>SOMAVERT entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.</p> <p>Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est important malgré un doute sur :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- l'effet du pegvisomant sur l'évolution de la taille de la tumeur,</li><li>- l'effet des taux d'hormone de croissance sur le myocarde.</li></ul> <p>L'effet cliniquement quantifiable est mal déterminé.</p> <p>SOMAVERT est un médicament de troisième intention.</p> <p>Chez les patients concernés, il n'existe pas d'alternative thérapeutique.</p> <p><u>Toutefois, le niveau du service médical rendu par cette spécialité doit être considéré comme important, compte-tenu de la gravité de la maladie.</u></p>
<b>ASMR</b> (libellé)	<p>En l'absence d'étude clinique comparant le pegvisomant à un analogue de la somatostatine, et au vu des résultats obtenus sur l'IGF-1, la Commission de la Transparence considère que la quantité d'effets du pegvisomant n'apparaît pas supérieure à celle des analogues de la somatostatine.</p> <p>Dans la population des patients acromégales ayant eu une réponse insuffisante à la chirurgie et/ou la radiothérapie et chez lesquels un traitement médical approprié par les analogues de la somatostatine n'a pas normalisé les concentrations en IGF-1 ou n'a pas été toléré, SOMAVERT apporte une <u>Amélioration du Service Médical Rendu modérée (niveau III)</u> pour la prise en charge de ces patients, en tant que recours après insuffisance de réponse ou intolérance aux autres traitements.</p> <p>Les résultats de l'ensemble des études demandées par le comité des spécialités pharmaceutiques devront être déposés auprès de la Commission de la Transparence dès lors que leurs résultats seront disponibles.</p>
<b>Etude demandée</b>	<p>La Commission de la transparence demande que la firme mette en place une étude de suivi, exhaustive, à long terme, concernant les premiers patients traités par SOMAVERT en France, comportant notamment les données suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- indication,</li><li>- conditions d'utilisation (traitements antérieurs de l'acromégalie et résultats),</li><li>- dosages d'IGF-1 et des enzymes hépatiques,</li><li>- signes cliniques et surveillance myocardique,</li><li>- examen IRM annuel de l'hypophyse,</li><li>- tolérance.</li></ul>

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	<b>19 mai 2010</b> <b>Renouvellement d'inscription</b>
<b>Réévaluation du SMR</b> (libellé)	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 artérielle, diabète, cardiomyopathie, apnée du sommeil, arthropathies, avec pour conséquence une augmentation de la mortalité par rapport à la population générale. La spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif. Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré. Cette spécialité est un médicament de troisième intention. Il n'existe pas d'alternative thérapeutique. <u>Le service médical rendu par cette spécialité est modéré.</u>
<b>Réévaluation de l'ASMR</b> (libellé)	Compte tenu des résultats des études observationnelles et notamment des résultats intermédiaires de l'étude française (taux de normalisation de l'IGF-1 et absence d'évolution des paramètres cliniques et biologiques de suivi), SOMAVERT apporte une <u>Amélioration du Service Médical Rendu Mineure (ASMR IV)</u> dans la prise en charge des patients acromégales ayant eu une réponse insuffisante à la chirurgie et/ou la radiothérapie et chez lesquels un traitement médical approprié par les analogues de la somatostatine n'a pas normalisé les concentrations en IGF-1 ou n'a pas été toléré.
<b>Etude demandée</b>	La Commission de la transparence souhaite disposer des résultats intermédiaires complétés de l'étude post-inscription en cours dans un délai d'un an.

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	<b>15 mai 2013</b> <b>Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données recueillies à la demande de la Commission, conformément à l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale.</b>
<b>Réévaluation du SMR</b> (libellé)	Compte tenu d'une part des résultats intermédiaires des études observationnelles, à savoir une moindre efficacité de SOMAVERT sur la normalisation de l'IGF-1 en pratique courante par rapport aux résultats des essais cliniques et l'absence d'évolution des autres paramètres cliniques et biologiques étudiés, et d'autre part de la qualité insuffisante du déroulement de ces études, les données déposées ne permettent pas à la Commission d'avoir l'assurance de statuer sur des données robustes. La Commission considère donc que le <u>service médical rendu par SOMAVERT est faible</u> dans l'indication de l'AMM.
<b>Réévaluation de l'ASMR</b> (libellé)	SOMAVERT conserve une <u>Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR IV)</u> dans la prise en charge des patients ayant une acromégalie, ayant eu une réponse insuffisante à la chirurgie et/ou la radiothérapie et chez lesquels un traitement médical approprié par les analogues de la somatostatine n'a pas normalisé les concentrations en IGF-1 ou n'a pas été toléré.
<b>Etude demandée</b>	La Commission souhaite disposer des résultats actualisés des études Acrostudy française et internationale lors du prochain renouvellement d'inscription de SOMAVERT.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

Le laboratoire a déposé les nouvelles données d'efficacité suivantes :

- le troisième rapport intermédiaire de l'étude observationnelle ACROStudy France. Le gel de base de ce rapport intermédiaire est intervenu le 1<sup>er</sup> juillet 2013, correspondant à une durée d'étude de 75 mois (6,25 ans) depuis le début des inclusions soit 42 mois supplémentaires depuis le précédent rapport examiné par Commission (avis 15 mai 2013). L'objectif d'inclusion des 300 patients prévus au protocole a été atteint après la date de gel de base de ce rapport intermédiaire ;
- une étude observationnelle rétrospective non publiée, portant sur une série de patients pris en charge par pegvisomant à l'hôpital de Kremlin Bicêtre depuis 2004 (n=81). Les résultats de cette étude ne seront pas décrits dans cet avis compte-tenu des faiblesses méthodologiques (résultats exploratoires, données manquantes), de l'absence de publication et de l'inclusion probable d'une majorité de ces patients dans l'étude ACROStudy française ;
- trois études observationnelles et non comparatives récentes issues d'une recherche bibliographique. Ces études ne seront pas décrites dans cette avis en raison de faiblesses méthodologiques : taille d'effectif trop réduite pour l'étude Auriemma et al<sup>1</sup> (n=13), données d'efficacité ne concernant pas le pegvisomant pour l'étude Annamalai et al<sup>2</sup> et étude transversale issue du registre allemand d'acromégalie pour l'étude Schofl et al<sup>3</sup>.

### 08.1 ACROStudy France

#### 8.1.1 Résultats descriptifs

A la date du 1er juillet 2013, 292 patients étaient inclus, (198 patients dans le deuxième rapport intermédiaire).

La médiane de suivi a été de 5,2 ans (3,9 ans dans le précédent rapport).

Le suivi de 5 ans après le début du traitement par pegvisomant prévu par le protocole a été complété pour 179 patients (61,3 %) (90 patients dans le précédent rapport). Le nombre de perdus de vue est faible (5 patients, soit 1,7%).

Les caractéristiques des médecins recrutés et des patients inclus sont similaires à celles observées dans le second rapport intermédiaire :

#### **Caractéristiques des prescripteurs**

Parmi les 1 930 médecins contactés, l'étude a été mise en place chez 113 médecins (5,9 %) et 71 (3,7 %) ont inclus au moins un patient (médecins actifs). Le pourcentage de participation des médecins contactés est, comme dans le rapport précédent, resté faible avec pour raison principale une absence de réponse (76,1 %).

Les endocrinologues sont fortement représentés (> 90 %) parmi les médecins actifs.

Dans la population des médecins actifs par rapport à celle des médecins contactés, les médecins hospitaliers restent les plus nombreux (78,9 % versus 50,2 %).

Des disparités d'inclusions entre les centres actifs ont persisté : 16 centres (26 % des centres) ont inclus 212 patients (73 % des patients) parmi lesquels 1 centre a inclus 69 patients (24 % des patients).

---

<sup>1</sup> Auriemma et al. Treatment with GH receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac arrhythmias. Eur J Endocrinol, 2013; 168: 15-22.

<sup>2</sup> Annamalai et al. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy. J Clin Endocrinol Metab, 2013; 98: 1040-50.

<sup>3</sup> Schofl et al. Long-term outcome in patients with acromegaly: analysis of 1344 patients from the German Acromegaly Register. Eur J Endocrinol, 2013 ; 168: 39-47.

## **Caractéristiques des patients à l'inclusion**

### Patients :

- Le sexe ratio H/F a été de 1,0.
- L'âge moyen à l'inclusion dans l'étude a été de  $48,4 \pm 14,3$  ans (14 à 90 ans).
- Le délai médian entre le début des symptômes et le diagnostic a été de 4 ans (0 à 35 ans).

### Etiologies et comorbidités :

- L'acromégalie était d'origine hypophysaire dans 98,2 % des cas (287/292 patients).
- un syndrome de Mc Cune Albright était associé dans 5 cas et une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM-1) dans 6 cas. Une forme familiale a été identifiée dans 2 cas.
- Au moment de l'inclusion, les principales comorbidités associées (présentes dans > 10% des cas) étaient : une hypertension artérielle (34 %), un diabète (27 %), de l'arthrose (26 %), principalement du genou ou de la colonne vertébrale, des apnées du sommeil (26 %), des tumeurs de la thyroïde (24 %), du côlon incluant les polypes bénins (20 %), un syndrome du canal carpien opéré (15 %) et des cardiomyopathies (11 %).

### Diagnostic :

- Parmi les tests biologiques utilisés pour le diagnostic, le dosage de l'IGF-1 a été le plus fréquent (86 %), suivi du test d'hyperglycémie provoquée (42 %), du dosage de GH (39 %), de la mesure de la sécrétion de GH sur 24 heures (24 %) et d'autres tests non spécifiés (15 %).
- Parmi les patients qui avaient un dosage à l'instauration du pegvisomant, la valeur d'IGF-1 était au-dessus de la limite supérieure à la normale (LSN) pour 239 patients (88,2 %), dans la limite de la normale pour 28 patients (10,3 %) et non fournis pour 4 patients (1,5 %).
- Les données d'imagerie étaient disponibles pour 277 patients (soit 95% des patients inclus) : IRM dans 91 % des cas, un CT-scan dans 4 % des cas et non fournie dans 5 % des cas. La tumeur était visible chez 80 % (n=234) des patients inclus avec principalement une d'extension latérale (132/234).

## **Respect de l'indication et traitements antérieurs**

Avant instauration du pegvisomant :

- les patients ont eu un traitement chirurgical dans 76 % des cas (221 patients) et une radiothérapie dans 29 % des cas (84 patients) ;
- ils ont été traités par un analogue de la somatostatine dans 93 % des cas (272 patients), principalement des formes à libération prolongée.

Le traitement par analogue de la somatostatine a été arrêté en raison d'une absence de contrôle de l'IGF-1 dans 60 % des cas. Pour 34 patients (12,5 %) le traitement a été poursuivi après l'instauration du pegvisomant pendant une durée médiane de 48 semaines puis arrêté et 30 autres patients sont toujours traités par cette coprescription.

Pour 23,6 % des patients (n=69) l'indication AMM n'a pas été strictement respectée (après chirurgie et/ou radiothérapie et après échec des analogues de la somatostatine) :

- la chirurgie et/ou la radiothérapie n'étaient pas réalisables et/ou ont été refusées pour 36 de ces 69 patients (57,1%) ;
- les données concernant l'utilisation du pegvisomant en préparation à la chirurgie ont été fournies pour 11 patients (3,8 %).

## **Traitement par pegvisomant**

La durée moyenne de traitement par pegvisomant a été de  $4,9 \pm 2,7$  ans (médiane = 5,2 ans).

La posologie a globalement été respectée :

- évolution de la posologie moyenne de  $10,9 \pm 4,5$  mg/j à l'instauration à  $20,5 \pm 12,1$  mg/j pendant la cinquième année de suivi.
- la posologie médiane de 10 mg/j à l'instauration a augmenté à 15 mg/j à 6 mois de suivi puis à 20 mg/j à partir de 2 ans de suivi.
- la dose de charge de 80 mg prévue à l'instauration du pegvisomant n'a été rapportée que pour 38 patients (13 %).

## 8.1.2 Efficacité et suivi du traitement

### Suivi et normalisation du dosage d'IGF-1

Le suivi du dosage de l'IGF-1 n'a pas été optimal pour tous les patients au regard des recommandations préconisant une surveillance annuelle : pendant chaque période de l'étude (cf tableau 1), 10 à 30 % des patients n'ont pas eu de dosage.

Néanmoins, ce suivi s'améliore : dans ce troisième rapport 84,4 % des patients ont eu au moins un dosage d'IGF-1 pendant la 5<sup>ème</sup> année contre 60 % dans le second rapport intermédiaire.

La fréquence de dosage des IGF-1 a été en moyenne de  $2,3 \pm 1,6$  dosages/an (minimum=0 ; maximum=12); pour un quart des patients (1<sup>er</sup> quartile) moins de 1,4 dosage/an en moyenne.

**Tableau 1** : suivi du dosage IGF-1.

Dosage IGF-1	Période de traitement analysée						
	Avant pegvisomant	< 6 mois	6-12 mois	1-2 ans	2-3 ans	3-4 ans	4-5 ans
<b>Nombre total de patients n (%)</b>	292 (100 %)	283 (100 %)	276 (100 %)	252 (100 %)	226 (100 %)	204 (100 %)	179 (100 %)
<b>avec au moins un dosage pendant la période considérée</b>	271 (92,8 %)	230 (81,3 %)	197 (71,4 %)	226 (89,7 %)	201 (88,9 %)	178 (87,3 %)	151 (84,4 %)
<b>sans dosage pendant la période considérée</b>	21 (7,2 %)	53 (18,7%)	79 (28,6%)	26 (10,3%)	25 (11,1%)	26 (12,7%)	28 (15,6%)
<b>Valeur moyenne du dosage d'IGF-1 (ng/ml) [IC<sub>95%</sub>] (dernière valeur observée sur la période)</b>	557,6 [523,1 ; 594,3]	311,8 [287,2 ; 338,6]	287,2 [267,2 ; 308,7]	260,2 [243,5 ; 278,0]	244,9 [228,6 ; 262,2]	231,3 [215,8 ; 247,9]	234,5 [217,2 ; 253,2]

Le taux d'IGF-1 moyen a diminué significativement après instauration du pegvisomant ( $p < 10^{-3}$ , selon une analyse de variance pour mesures répétées, réalisée sur la durée totale de suivi de 5 ans). La diminution moyenne du taux d'IGF-1 à 5 ans a été de 61,5 % IC<sub>95%</sub> : [57,6 % ; 65,0 %].

Parmi les patients disposant d'au moins un dosage pendant la période considérée, le pourcentage de patients ayant un dosage d'IGF-1 normal est passé de 10,3 % avant l'instauration du pegvisomant à 42,2 % à 6 mois, 48,7 % à 1 an, 52,2 % à 2 ans, 64,7 % à 3 ans, 65,2 % à 4 ans et 62,3 % à 5 ans (pour la dernière valeur d'IGF-1 rapportée) (tableau 2).

**Tableau 2** : évolution du pourcentage de patients en fonction de la normalisation du taux d'IGF-1 (selon la dernière mesure disponible pour chaque période de suivi).

	Effectif total avec au moins un dosage (N)	Normes manquantes n (%)	< LIN n (%)	Normale n (%)	> LSN n (%)
<b>Avant Pegvisomant</b>	<b>271</b>	4 (1,5 %)		28 (10,3 %)	239 (88,2 %)
<b>6 mois</b>	<b>230</b>	4 (1,7 %)	9 (3,9 %)	97 (42,2 %)	120 (52,2 %)
<b>1 an</b>	<b>197</b>	5 (2,5 %)	5 (2,5 %)	96 (48,7 %)	91 (46,2 %)
<b>2 ans</b>	<b>226</b>	3 (1,3 %)	10 (4,4 %)	118 (52,2 %)	95 (42,0 %)
<b>3 ans</b>	<b>201</b>	6 (3,0 %)	6 (3,0 %)	130 (64,7 %)	59 (29,4 %)
<b>4 ans</b>	<b>178</b>	2 (1,1 %)	6 (3,4 %)	116 (65,2 %)	54 (30,3 %)
<b>5 ans</b>	<b>151</b>	2 (1,3 %)	3 (2,0 %)	94 (62,3 %)	52 (34,4 %)

LSN = limite supérieure à la normale ; LIN = limite inférieure à la normale.

### Suivi du volume tumoral

Le nombre moyen d'IRM, réalisées après instauration du pegvisomant, a été de  $0,63 \pm 0,48$  par an et par patient (médiane = 0,6). Seul un quart des patients a eu en moyenne une IRM ou plus par an (3<sup>ème</sup> quartile = 1,0 imagerie/an).

Le suivi du volume tumoral a été insuffisant au regard des recommandations préconisant une surveillance annuelle : à chaque période de l'étude, 35 à 70 % des patients n'ont pas eu d'imagerie (cf. tableau 3).

**Tableau 3** : suivi du volume tumoral par IRM.

IRM	Période de traitement analysée						
	Avant pegvisomant	< 6 mois	6-12 mois	1-2 ans	2-3 ans	3-4 ans	4-5 ans
Nombre total de patients n (%)	292 (100 %)	283 (100 %)	276 (100 %)	252 (100 %)	226 (100 %)	204 (100 %)	179 (100 %)
avec au moins une IRM pendant la période considérée	267 (91,4 %)	84 (29,7 %)	126 (45,7 %)	145 (57,5 %)	135 (59,7 %)	97 (47,5 %)	79 (44,1 %)
sans IRM pendant la période considérée	25 (8,6 %)	199 (70,3 %)	150 (54,3 %)	107 (42,5 %)	91 (40,3 %)	107 (52,5 %)	100 (55,9 %)

On dispose d'au moins une IRM postérieure à l'instauration du pegvisomant pour 243 patients (83,2 %). Aucune information concernant le délai entre l'instauration du traitement et la dernière IRM n'est disponible dans ce rapport.

- La taille de la tumeur à la dernière évaluation par IRM par rapport à l'instauration du traitement était : inchangée chez 179 patients (73,7%), diminuée chez 22 patients (9,1 %), augmentée chez 11 patients (4,5%), non spécifiée chez 31 patients (12,1%).
- Aucun nouveau cas d'augmentation du volume tumoral n'a été rapporté depuis le second rapport intermédiaire.

### **Evolution des autres paramètres cliniques et biologiques**

Les analyses de variance pour modèle mixte avec mesures répétées sur la durée totale de suivi de 5 ans ont permis d'observer :

- une augmentation statistiquement significative du poids moyen ( $p < 10^{-3}$ ) et une augmentation de l'IMC moyen ( $p < 10^{-3}$ ). Le poids moyen était égal à 95,3 kg avant l'instauration du pegvisomant et égal à 98,4 kg à cinq ans de suivi (environ +3 kg) ;
- une diminution statistiquement significative de la glycémie à jeun ( $p < 0,05$ ) et absence d'effet sur l'évolution de l'hémoglobine glyquée. La glycémie à jeun moyenne était égale à 5,96 mmol/l avant l'instauration du pegvisomant et égale à 5,49 mmol/l à cinq ans de suivi (environ -0,5 mmol/l) ;
- pas de modification statistiquement significative de la pression artérielle diastolique ni de la pression artérielle systolique. au court du temps après instauration du pegvisomant.

Ces analyses sont à interpréter avec la plus grande prudence en raison du nombre trop important de données manquantes rapportées pour chacun des paramètres étudiés (cf. tableau 4).

**Tableau 4** : suivi des paramètres cliniques et biologiques.

Nombre de patient (n)	Période de traitement analysée						
	Avant pegvisomant	< 6 mois	6-12 mois	1-2 ans	2-3 ans	3-4 ans	4-5 ans
Nombre total de patients n (%)	292 (100 %)	283 (100 %)	276 (100 %)	252 (100 %)	226 (100 %)	204 (100 %)	179 (100 %)
<b>Poids</b>							
- avec au moins une mesure	194 (66,4 %)	170 (60,1 %)	166 (60,1 %)	201 (79,8 %)	175 (77,4 %)	150 (73,5 %)	139 (77,7 %)
- sans mesure	98 (33,6 %)	113 (39,9 %)	110 (39,9 %)	51 (20,2 %)	51 (22,6 %)	54 (26,5 %)	40 (22,3 %)
<b>Indice de masse corporelle (IMC)</b>							
- avec au moins une mesure	186 (63,7 %)	149 (52,7 %)	137 (49,6 %)	174 (69,0 %)	157 (69,5 %)	140 (68,6 %)	123 (68,7 %)
- sans mesure	106 (36,3 %)	134 (47,3 %)	139 (50,4 %)	78 (31,0 %)	69 (30,5 %)	64 (31,4 %)	56 (31,3 %)
<b>Pression artérielle diastolique</b>							
- avec au moins une mesure	176 (60,3 %)	154 (54,4 %)	149 (54,0 %)	188 (74,6 %)	163 (72,1 %)	138 (67,6 %)	133 (74,3 %)
- sans mesure	116 (39,7 %)	129 (45,6 %)	127 (46,0 %)	64 (25,4 %)	63 (27,9 %)	66 (32,4 %)	46 (25,7 %)
<b>Pression artérielle systolique</b>							
- avec au moins une mesure	176 (60,3 %)	154 (54,4 %)	149 (54,0 %)	188 (74,6 %)	163 (72,1 %)	138 (67,6 %)	133 (74,3 %)
- sans mesure	116 (39,7 %)	129 (45,6 %)	127 (46,0 %)	64 (25,4 %)	63 (27,9 %)	66 (32,4 %)	46 (25,7 %)
<b>Glycémie à jeun</b>							
- avec au moins une mesure	180 (61,6 %)	118 (41,7 %)	115 (41,7 %)	170 (67,5 %)	145 (64,2 %)	120 (58,8 %)	113 (63,1 %)
- sans mesure	112 (38,4 %)	165 (58,3 %)	161 (58,3 %)	82 (32,5 %)	81 (35,8 %)	84 (41,2 %)	66 (36,9 %)
<b>Hémoglobine glyquée (HbA1c)</b>							
- avec au moins une mesure	117 (40,1 %)	60 (21,2 %)	71 (25,7 %)	121 (48,0 %)	96 (42,5 %)	90 (44,1 %)	83 (46,4 %)
- sans mesure	175 (59,9 %)	223 (78,8 %)	205 (74,3 %)	131 (52,0 %)	130 (57,5 %)	114 (55,9 %)	96 (53,6 %)

Le suivi des comorbidités (diabète, hypertension artérielle, cardiomyopathies, tumeurs coliques et thyroïdiennes, apnées du sommeil ...) est limité à ce stade : la comparaison avant-après de l'évolution des comorbidités présentée dans ce troisième rapport intermédiaire ne permet pas de tirer de conclusion.

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

### 8.2.1 ACROStudy France

Il a été rapporté, au cours de cette étude de suivi, 1 586 évènements indésirables chez 84,6% des patients inclus (287/292). Les évènements les plus fréquemment rapportés ont été :

- augmentation du taux IGF : 41,8 % ;
- migraines : 14,0 % ;
- carence en vitamine D3 : 13,0 % ;
- arthralgie : 13,4 % ;
- affections gastro-intestinales : 26,7 % dont constipation, 5,8 %, diarrhée, 3,4 %, nausée, 2,7 % et douleurs abdominale, 2,4 % ;
- asthénie : 10,3 %.

Il est à noter qu'une apnée du sommeil a été rapportée chez 9 patients (3,1% des patients) et représente 0,6% des évènements indésirables de l'étude.

Parmi ces évènements indésirables, 140 (8,8%) ont été considérés comme graves dont 3 liés au traitement par pegvisomant (une asthénie, un diabète non contrôlé et une compression de disque intervertébral). Les arrêts de traitement liés à un évènement indésirable grave ont concerné 13 patients (4,5 %).

Au total neuf patients sont décédés : six patients pendant la période de suivi de 5 ans et trois au-delà de cette période (1 décompensation cardiaque, 1 cancer gastrique, 3 AVC, 1 infarctus du myocarde, 1 pancréatite aigüe, 1 insuffisance cardiaque et 1 détresse respiratoire). Aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement par pegvisomant.

Une élévation des transaminases (ALAT et/ou ASAT) supérieure ou égale à deux fois la normale a été observée chez 17 % (50/292) des patients inclus (ALAT  $\geq 2N$  chez 40 patients et ASAT  $\geq 2N$  chez 15 patients).

Pour 7 patients l'augmentation des transaminases a été considérée comme un évènement indésirable : dans 3 cas la dose de pegvisomant n'a pas été modifiée et pour un patient l'élévation des transaminases a conduit à l'arrêt du traitement, suivi d'une normalisation. Un seul évènement indésirable grave a été considéré comme lié à une augmentation des transaminases (cholécystite).

### 8.2.2 Autres données

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/12/2007 au 30/11/2012). Au cours de cette période, l'exposition des patients au pegvisomant est estimée à 13 114 patients-années dans le monde.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant les rubriques « effets indésirables », « données de sécurité préclinique » et « durée de conservation » (cf. annexe).

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

## 08.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2013), SOMAVERT n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

Les données de vente de SOMAVERT, en unités communes de dispensation (UCD), tous secteurs confondus (ville et hôpital) et en cumul mobile annuel en décembre 2013 (données GERS) sont présentées ci-dessous :

Présentation	Flacon (UCD)
SOMAVERT 10mg	49 530
SOMAVERT 15 mg	50 310
SOMAVERT 20 mg	93 436
Total	193 276

Sur la base de la posologie médiane de 20 mg/j décrite dans l'étude ACROStudy française et des données de ventes, le nombre estimé de patients traités en France par SOMAVERT pour l'année 2013 est de 427 patients.

Détail du calcul :

- $(49\,530 \text{ fl} \times 10 \text{ mg}) + (50\,310 \text{ fl} \times 15 \text{ mg}) + (93\,436 \text{ fl} \times 20 \text{ mg}) = 3\,118\,670 \text{ mg}$
- $3\,118\,670 \text{ mg} / 20 \text{ mg} / 365 \text{ j} = 427 \text{ patients}$

## 08.4 Résumé & discussion

Le troisième rapport intermédiaire de l'étude Acrostudy française a intégré les résultats descriptifs actualisés de près de 6 années d'inclusion en France et porte sur 292 patients avec un suivi médian de 5,2 ans. Par rapport au second rapport intermédiaire, ces résultats actualisés intègrent les données de 94 nouvelles inclusions et un recul supplémentaire de 42 mois.

L'objectif d'inclusion initialement fixé dans le protocole a été atteint après la date de gel de base de ce troisième rapport intermédiaire avec 300 patients inclus. Néanmoins l'exhaustivité du suivi des 300 premiers patients traités en France par SOMAVERT n'a pas été respectée en raison d'une faible participation des médecins sollicités. Cinq patients ont été considérés comme perdus de vue (1,5 % des patients inclus).

### Résultats

L'indication de SOMAVERT en troisième ligne a été respectée dans 76,4 % des cas. Plus de la moitié des cas de prescription en dehors de l'indication de l'AMM étaient liés à une impossibilité, une contre-indication ou un refus par le patient, de la chirurgie et de la radiothérapie.

Une utilisation du pegvisomant en préparation de la chirurgie a été décrite chez quelques patients (11 cas soit près de 4 %).

La posologie de SOMAVERT a été globalement respectée. Cependant une dose de charge de 80 mg n'a été rapportée que chez 13 % des patients inclus ;

Sur la base des données d'efficacité recueillies et sous réserve des données manquantes :

- une diminution significative du taux d'IGF-1 moyen de près de 60 % a été observée pendant les 5 années de suivi ;
- 62,3 % des patients avaient un dosage d'IGF-1 normal à 5 ans *versus* 10,3 % avant l'instauration du traitement.

Une augmentation du volume tumoral a été observée chez 4,4 % (11/249) des patients ayant eu au moins une imagerie. Le volume tumoral est resté inchangé dans 74 % (184/249) des cas et a diminué dans 10 % (24/249) des cas. Aucun cas supplémentaire d'augmentation de volume tumoral n'a été rapporté depuis le second rapport intermédiaire.

La surveillance annuelle des taux d'IGF-1 et du volume tumoral par IRM a été insuffisante malgré une amélioration légère : 10 à 30 % des patients n'ont pas eu de dosage d'IGF-1 pour chaque périodes de suivi et seulement un quart des patients ont eu au moins une IRM/an.

L'efficacité du pegvisomant sur les autres paramètres cliniques et biologiques (poids, IMC, glycémie à jeun, HbA1c, pression artérielle systolique et diastolique) est difficilement interprétable en raison du nombre important de données manquantes. Le suivi des comorbidités (diabète, hypertension artérielle, cardiomyopathies, tumeurs coliques et thyroïdiennes, apnées du sommeil ...) présentée dans ce troisième rapport intermédiaire est sommaire et ne permet pas de tirer de conclusion.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des anomalies de paramètres biologiques, avec notamment augmentation du taux d'IGF très fréquente, migraine, carence en vitamine D3, arthralgies, affections gastro-intestinales et asthénie.

Une élévation des transaminases supérieure ou égale à deux fois la normale a été fréquente (17 %) avec un seul un événement indésirable grave considéré comme lié au traitement (cholécystite).

Ces résultats sont à interpréter avec prudence compte-tenu du caractère intermédiaire de ce troisième rapport de l'étude observationnelle ACROStudy française et du nombre des données manquantes.

## 08.5 Programme d'études

L'étude Acrostudy française devrait s'achever en 2018 compte-tenu de la clôture de la période d'inclusion en fin d'année 2013 et de la durée de suivi de 5 ans.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

D'après le consensus français sur la prise en charge de l'acromégalie<sup>4</sup>, le but du traitement est de restaurer un fonctionnement normal de l'axe somatotrope, défini par une normalisation de la réponse du taux sérique de GH/HGPO et du taux d'IGF-1.

Le traitement de première intention est la chirurgie. Les analogues de la somatostatine sont parfois utilisés avant la chirurgie pour faire régresser le volume de la tumeur ou chez les patients à risque, afin de diminuer le risque de complications en améliorant les comorbidités (apnées du sommeil, hypertension sévère, problèmes cardiaques, diabète).

Si, après chirurgie, les taux de GH et d'IGF-1 ne sont pas contrôlés, un traitement par analogues de la somatostatine est indiqué.

En cas d'adénome continuant à évoluer malgré la chirurgie et le traitement par les analogues de la somatostatine, la radiothérapie est indiquée.

SOMAVERT est un traitement de 3<sup>ème</sup> intention, en cas de réponse inadéquate à la chirurgie et/ou à la radiothérapie et de résistance ou d'intolérance aux analogues de la somatostatine.

---

<sup>4</sup> Chanson P, *et al.* Consensus français sur la prise en charge de l'acromégalie. Annales d'endocrinologie 2009 ; 70 : e9-e22

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

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

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▀ 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, apnées du sommeil, arthropathies, et d'une augmentation de la mortalité par rapport à la population générale.
- ▀ La spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.
- ▀ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.
- ▀ Cette spécialité est un médicament de troisième intention.

#### ▀ Intérêt de santé publique :

L'acromégalie est une endocrinopathie chronique grave, qui s'accompagne de comorbidités fréquentes (hypertension artérielle, diabète, cardiomyopathie, apnée du sommeil, arthropathies, ...) et reste associée à une surmortalité malgré le traitement de ces comorbidités. Elle est également susceptible d'altérer la qualité de vie des patients atteints. Toutefois, elle constitue un fardeau de santé publique faible du fait de sa rareté. L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de maladies orphelines constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan Maladies Rares. Au vu des données disponibles et notamment des données de suivi de patients traités par SOMAVERT, l'efficacité biologique de SOMAVERT sur la normalisation du taux d'IGF-1 est moindre en pratique clinique quotidienne par rapport aux résultats constatés préalablement dans les essais cliniques. Il n'y a que peu de données sur l'effet à long terme de SOMAVERT, sur les paramètres cliniques étudiés et sur les comorbidités.

Compte tenu de ces éléments, les spécialités SOMAVERT ne présentent pas d'intérêt de santé publique.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par SOMAVERT est modéré dans l'indication de l'AMM.**

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

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

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

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

▀ **Demandes de données** : La Commission regrette la qualité insuffisante du rapport de l'étude ACROStudy française qui lui a été soumis. Elle souhaite disposer du rapport final de cette étude lors du prochain renouvellement d'inscription de SOMAVERT. Dans cette évaluation, elle sera très attentive à la qualité et à l'exhaustivité du recueil des données, en particulier pour les données d'efficacité, clinique et biologique, de suivi des comorbidités et de l'évolution de la prise en charge des patients non répondeur au pegvisomant.

**ANNEXE 1 : SOMAVERT 10 mg, 15 mg et 20 mg, poudre et solvant pour solution injectable - tableau comparatif des anciens et nouveaux libellés du RCP**

Dernière version soumise (21 décembre 2007)	Nouveaux libellés du RCP (depuis le 10/09/2012)
<p><b>4.8 Effets Indésirables</b></p>	<p><b>4.8 Effets Indésirables</b></p>
<p>La liste ci-dessous contient des effets indésirables observés lors des essais cliniques.</p> <p>Au cours des études cliniques, chez les patients traités par pegvisomant (n = 160), la plupart des effets indésirables étaient d'une intensité légère à modérée, d'une durée limitée et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.</p> <p>Au cours des études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment observés et considérés comme liés au traitement par SOMAVERT chez plus de 5% des patients acromégales, ont été les suivants : réactions au point d'injection 11 %, sudation 7 %, céphalées 6% et asthénie 6%.</p> <p>Les effets secondaires sont listés selon les catégories suivantes:  Très fréquent : ≥ 1/10  Fréquent : ≥ 1/100 à &lt; 1/10  Peu fréquent : ≥ 1/1 000 à &lt; 1/100</p> <p><u>Affections hématologique et du système lymphatique :</u>  Peu fréquent : thrombocytopénie, leucopénie, leucocytose, tendance à l'hémorragie</p> <p><u>Affections du système nerveux :</u>  Fréquent : céphalées, étourdissement, somnolence, tremblements  Peu fréquent : hypoesthésie, dysgueusie, migraine, narcolepsie</p> <p><u>Affections oculaires :</u>  Peu fréquent : fatigue oculaire, douleur oculaire</p> <p><u>Affections de l'oreille et du labyrinthe :</u>  Peu fréquent : syndrome de Ménière</p> <p><u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</u>  Peu fréquent : dyspnée</p> <p><u>Affections gastro-intestinales :</u>  Fréquent : diarrhée, constipation, nausées, vomissements, météorisme abdominal, dyspepsie, flatulence  Peu fréquent : bouche sèche, hémorroïdes, sialorrhée, troubles dentaires</p> <p><u>Affections du rein et des voies urinaires :</u>  Peu fréquent : hématurie, protéinurie, polyurie, insuffisance rénale</p>	<p>La liste ci-dessous contient des effets indésirables observés lors des essais cliniques.</p> <p>Au cours des études cliniques, chez les patients traités par pegvisomant (n = 160), la plupart des effets indésirables étaient d'une intensité légère à modérée, d'une durée limitée et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.</p> <p>Au cours des études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment observés et considérés comme liés au traitement par SOMAVERT chez plus de 5% des patients acromégales, ont été les suivants : réactions au point d'injection 11 %, hyperhidrose 7 %, céphalées 6% et asthénie 6%.</p> <p>Liste des effets indésirables :  La liste ci-dessous regroupe les effets indésirables observés au cours des études cliniques ou rapportés spontanément, classés par système d'organes et par fréquence. Les effets rapportés après la commercialisation du produit sont inclus en italique.</p> <p>Les effets secondaires sont listés selon les catégories suivantes:  Très fréquent : ≥ 1/10  Fréquent : ≥ 1/100 à &lt; 1/10  Peu fréquent : ≥ 1/1 000 à &lt; 1/100  Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)</p> <p><u>Affections hématologique et du système lymphatique :</u>  Peu fréquent : thrombocytopénie, leucopénie, leucocytose, diathèse hémorragique</p> <p><u>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</u>  Fréquent : hypercholestérolémie, prise de poids, hyperglycémie, sensation de faim  Peu fréquent : hypertriglycéridémie, hypoglycémie</p> <p><u>Affections du système immunitaire</u>  Fréquence indéterminée : réactions d'hypersensibilité systémique*</p> <p><u>Affections psychiatriques :</u>  Fréquent : perturbations des rêves, troubles du sommeil  Peu fréquent : colère, apathie, confusion, augmentation de la libido, crise de panique, perte de la mémoire immédiate</p> <p><u>Affections du système nerveux :</u>  Fréquent : céphalées, étourdissement, somnolence, tremblements  Peu fréquent : hypoesthésie, dysgueusie, migraine, narcolepsie</p> <p><u>Affections oculaires :</u>  Peu fréquent : fatigue oculaire, douleur oculaire</p> <p><u>Affections de l'oreille et du labyrinthe :</u></p>

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent : sudation, prurit, rash

Peu fréquent : oedème facial, peau sèche, contusion, tendance à l'ecchymose, sudation nocturne

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Fréquent : arthralgie, myalgie, tuméfactions périphériques

Peu fréquent : arthrite

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Fréquent : hypercholestérolémie, prise de poids, hyperglycémie, sensation de faim

Peu fréquent : hypertriglycéridémie, hypoglycémie

Affections vasculaires :

Fréquent : hypertension

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent : syndrome pseudo-grippal, fatigue, ecchymose ou hémorragie au niveau du site d'injection, réaction au niveau du site d'injection (incluant une hypersensibilité au niveau du site d'injection), hypertrophie au niveau du site d'injection (par exemple une lipohypertrophie)\*

Peu fréquent : oedème des membres inférieurs, fièvre, faiblesse, asthénie, sensations anormales, trouble de la cicatrisation, oedèmes périphériques

Affections hépatobiliaires :

Fréquent : tests fonctionnels hépatiques anormaux (par exemple : élévation des transaminases) (voir rubrique 4.4)

Affections psychiatriques :

Fréquent : perturbations des rêves, troubles du sommeil

Peu fréquent : colère, apathie, confusion, augmentation de la libido, crise de panique, perte de la mémoire immédiate

\* voir Les informations complémentaires ci-dessous.

Informations complémentaires

La plupart des réactions au niveau du site d'injection caractérisées par des érythèmes et une douleur localisés, se résolvent spontanément avec un traitement symptomatique local, sans arrêt du traitement par SOMAVERT. La survenue d'hypertrophies au niveau du site d'injection, incluant une lipohypertrophie, a été observée.

Le développement d'anticorps isolés antihormone de croissance à une faible concentration a été observé chez 16,9 % des patients traités par SOMAVERT. La signification clinique de ces anticorps est inconnue.

Peu fréquent : syndrome de Ménière

Affections cardiaques

Fréquent : oedèmes périphériques

Affections vasculaires :

Fréquent : hypertension artérielle

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Peu fréquent : dyspnée

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : diarrhée, constipation, nausées, vomissements, météorisme abdominal, dyspepsie, flatulence

Peu fréquent : bouche sèche, hémorroïdes, sialorrhée, troubles dentaires

Affections hépatobiliaires :

Fréquent : tests fonctionnels hépatiques anormaux (par exemple : élévation des transaminases) (voir rubrique 4.4)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent : hyperhidrose, prurit, rash

Peu fréquent : oedème facial, peau sèche, contusion, tendance accrue à l'ecchymose, sueurs nocturnes

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Fréquent : arthralgie, myalgie,

Peu fréquent : arthrite

Affections du rein et des voies urinaires :

Peu fréquent : hématurie, protéinurie, polyurie, insuffisance rénale

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent : syndrome pseudo-grippal, fatigue, ecchymose ou hémorragie au niveau du site d'injection, réaction au niveau du site d'injection (incluant une hypersensibilité au niveau du site d'injection), hypertrophie au niveau du site d'injection (par exemple une lipohypertrophie)\*, asthénie

Peu fréquent: fièvre, sensations anormales, trouble de la cicatrisation,

\* voir ci-dessous la description des effets indésirables sélectionnés.

Description des effets indésirables sélectionnés

La plupart des réactions au niveau du site d'injection caractérisées par des érythèmes et une douleur localisés, se résolvent spontanément avec un traitement symptomatique local, sans arrêt du traitement par SOMAVERT. La survenue d'une hypertrophie au niveau du site d'injection, incluant une lipohypertrophie, a été observée.

Le développement d'anticorps isolés antihormone de croissance à une faible concentration a été observé chez 16,9 % des patients traités par SOMAVERT. La signification clinique de ces anticorps est inconnue.

Des réactions d'hypersensibilité systémique incluant des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, des laryngospasmes, des angioedèmes, des réactions cutanées généralisées (rash, érythème, prurit, urticaire) ont été rapportées lors d'utilisations après la commercialisation. Certains patients ont dû être hospitalisés. Ces symptômes ne sont pas réapparus chez les patients pour lesquels le produit a été de nouveau administré.

<b>5.3 Données de sécurité préclinique</b>	<b>5.3 Données de sécurité préclinique</b>
<p>Les données non-cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée chez le rat et chez le singe n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.</p> <p>Cependant, du fait de la réponse pharmacologique marquée chez le singe, les expositions systémiques supérieures à celles atteintes chez les patients traités à doses thérapeutiques n'ont pas été étudiées.</p> <p>Excepté un test du segment II chez le lapin, aucune autre étude de toxicité sur la fonction de reproduction n'a été conduite.</p> <p>Aucune donnée sur le potentiel carcinogène n'est disponible.</p>	<p>Les données non-cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée chez le rat et chez le singe n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Cependant, du fait de la réponse pharmacologique marquée chez le singe, les expositions systémiques supérieures à celles atteintes chez les patients traités à doses thérapeutiques n'ont pas été étudiées. Excepté un test du segment II chez le lapin, aucune autre étude de toxicité sur la fonction de reproduction n'a été conduite.</p> <p>Dans l'étude de carcinogénèse chez le rat, des histiocytomes fibreux malins, associés à une fibrose et à une inflammation histiocytaire, ont été observés aux sites d'injection chez les mâles et ce à des niveaux d'exposition trois fois supérieurs à l'exposition chez l'homme sur la base des concentrations plasmatiques moyennes obtenues lors de deux études au long terme à une dose journalière de 30 mg.</p> <p>La pertinence clinique de cette observation pour l'homme n'est pas connue.</p>
<b>6.3 Durée de conservation</b>	<b>6.3 Durée de conservation</b>
<p>2 ans.</p> <p>Après reconstitution, le produit doit être utilisé immédiatement.</p>	<p>3 ans.</p> <p>Après reconstitution, le produit doit être utilisé immédiatement.</p>