HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Maladies rares

Mise au point

Juin 2011

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

INCRELEX (mécasermine), facteur de croissance insulinomimétique

Pas d'avantage clinique pour le traitement du déficit en IGF-1

L'essentiel

- INCRELEX est indiqué dans le traitement à long terme des retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent avec un déficit primaire sévère en IGF-1.
- Son intérêt thérapeutique reste important lorsque le retard statural est très sévère : ≤ - 4 SDS pour l'âge et le sexe, avec des taux de GH normaux ou élevés :
- Son intérêt thérapeutique est moins établi lorsque le retard statural est moins sévère (entre -4 et -3 SDS), compte tenu du faible nombre de données et de l'incertitude de l'effet.

Stratégie thérapeutique

- Le retard de croissance avec un déficit primaire sévère en IGF-1 est caractérisé par un retard statural ≤ - 3 SDS et un déficit en IGF-1 (≤ 2,5e centile pour l'âge et le sexe) associé à un taux normal de GH endogène. Les formes secondaires de déficit en IGF-1 en sont par définition exclues.
- Une des formes de ce déficit est le syndrome de Laron, maladie autosomique récessive liée à un défaut du récepteur de GH (GHR) et caractérisée par un nanisme sévère, un dysfonctionnement des récepteurs de l'hormone de croissance, une incapacité à produire de l'IGF-1 en réponse à l'hormone de croissance et des taux normaux ou élevés d'hormone de croissance.

  Ces patients n'ont pas de déficit en hormone de croissance et une réponse satisfaisante au traitement par cette hormone n'est pas attendue. Il est recommandé de confirmer le diagnostic en effectuant un test de génération standardisé d'IGF-1 par l'hormone de croissance. L'analyse moléculaire des anomalies des gènes GHR et GH1 est également recommandée avant un traitement par INCRELEX.
- Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

  INCRELEX représente une thérapeutique substitutive pour la prise en charge de ces enfants et adolescents (2 à 16 ans).

Données cliniques

- Depuis la première évaluation en 2007, une étude, toujours en cours, a inclus 91 patients dont 23 (25 %) ont atteint leur taille adulte.

  Parmi ces 23 patients, seuls 13 ont été traités dans le cadre de l'AMM, 5 avaient une délétion du gène codant la GH (hors AMM) et 5 autres avaient été traités avant l'inclusion par une autre spécialité à base d'IGF-1 (sans AMM en France). Les 13 patients atteints d'un déficit en IGF-1 et avec un retard statural compris entre -1,5 et -6,7 SDS ont acquis une taille adulte moyenne de 140,8 cm [112 ; 164,4], soit -4,2 [-7,8 ; -1,5] SDS.

  Parmi les 68 autres patients (sur 91), 58 ont quitté l'étude avant d'atteindre la taille adulte (dont 31 perdus de vue) et 10 étaient encore suivis dans l'étude au 30 juin 2010. Parmi les 31 perdus de vue, 27 avaient atteint à la dernière consultation une taille ≤ -3 SDS, dont 21 < -5 SDS. Seul 1 patient a atteint une taille > - 2 SDS.
- Les principaux effets indésirables ont été : hypoglycémies (47 %), parfois compliquées de convulsions, lipohypertrophies au site d'injection (32 %), hypertrophie des amygdales (16 %), hypoacousie (20 %). Des manifestations d'hypersensibilité systémiques et des réactions allergiques locales ont également été décrites depuis la mise sur le marché.

  Les données concernant le développement potentiel d'anticorps anti-IGF-1 sont limitées et il subsiste une incertitude concernant le maintien de l'efficacité à long terme.
- L'évaluations d'INCRELEX par la Commission de la transparence a été grevée par le manque d'informations relatives aux tailles adultes pour l'ensemble des patients traités, manque injustifié dans la mesure où ces patients, atteints d'une maladie très rare, nécessitent par définition un suivi attentif.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par INCRELEX :

  – reste important chez l'enfant et l'adolescent présentant un déficit primaire sévère en IGF-1 défini par un retard statural très sévère (taille ≤ - 4 SDS pour l'âge et le sexe) avec des taux de GH normaux ou élevés ;

  – est faible chez les patients avec un retard statural moins sévère (taille comprise entre -4 et -3 SDS), compte tenu du faible nombre de données disponibles et de l'incertitude de l'effet.

- INCRELEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des ces patients.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 22 juin 2011 (CT-8906), disponible sur **www.has-sante.fr**

© Haute Autorité de Santé 2011