



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 décembre 2007

INCRELEX 10 mg/ml, solution injectable

Boîte de 1 flacon de 4 ml, code CIP : 381 467-7

Laboratoires BEAUFOUR IPSEN Pharma

Mécasermine

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en endocrinologie et maladies métaboliques.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Médicament orphelin.

Date de l'AMM : 13/08/2007

AMM européenne centralisée sous circonstances exceptionnelles (Le RCP précise que l'EMA réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être fournie et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour).

Motif de la demande : Inscription Sécurité sociale et Collectivités.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Mécasermine.

1.2. Originalité

Premier IGF-1 recombinant.

La mécasermine est un facteur de croissance insulino-mimétique humain de type 1 (IGF-1) dérivé de l'ADN recombinant, produit sur *Escherichia coli*.

1.3. Indication

« Destiné au traitement à long terme des retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent présentant un déficit primaire sévère en IGF-1 (IGFD primaire).

Un IGFD primaire sévère se définit comme suit :

- score en écart type (SDS) de la taille $\leq -3,0$ et
- taux d'IGF-1 initial inférieur au 2,5^{ème} centile pour l'âge et le sexe, et
- taux de GH en suffisance, et
- exclusion des formes secondaires de déficit en IGF-1, liées par exemple à une malnutrition, une hypothyroïdie ou un traitement chronique par des stéroïdes anti-inflammatoires à dose pharmacologique.

L'IGFD primaire sévère concerne des patients ayant des mutations du récepteur de la GH (GHR), des altérations de la voie de transmission des signaux post-GHR ou des altérations du gène de l'IGF-1 ; ils n'ont pas de déficit en hormone de croissance et aucune réponse satisfaisante au traitement par hormone de croissance exogène n'est donc à espérer. Il est recommandé de confirmer le diagnostic en effectuant un test de production de l'IGF-1. »

1.4. Posologie

Le traitement par INCRELEX doit être supervisé par des médecins expérimentés dans le domaine du diagnostic et de la prise en charge des patients atteints de troubles de la croissance.

La posologie doit être adaptée à chaque patient. La dose initiale recommandée est de 0,04 mg/kg de mécasermine par injection sous-cutanée biquotidienne. Si aucun événement indésirable significatif lié au traitement ne se produit pendant au moins une semaine, la dose peut alors être augmentée par tranches de 0,04 mg/kg jusqu'à la dose maximale de 0,12 mg/kg deux fois par jour. Des doses biquotidiennes supérieures à 0,12 mg/kg n'ont pas été évaluées chez l'enfant atteint d'IGFD primaire sévère.

Si la dose recommandée n'est pas bien tolérée par le patient, un traitement à une posologie inférieure peut être envisagé. L'efficacité du traitement doit être évaluée par la vitesse de croissance. La posologie la plus faible ayant permis une augmentation significative de la croissance chez un patient est de 0,04 mg/kg deux fois par jour.

INCRELEX doit être administré peu de temps avant ou après un repas ou une collation. En cas d'hypoglycémie survenant aux doses recommandées et en dépit d'une prise d'aliments adéquate, la dose devra être réduite. Si le patient est dans l'impossibilité de s'alimenter, quelle qu'en soit la raison, la prise d'INCRELEX doit être suspendue. En aucun cas la dose d'INCRELEX ne doit être augmentée pour compenser l'oubli d'une ou de plusieurs doses.

Il convient d'alterner les sites d'injection à chaque administration.

INCRELEX doit être injecté à l'aide d'aiguilles et de seringues stériles à usage unique. La contenance des seringues doit être assez faible pour permettre une précision suffisante lors du prélèvement de la dose prescrite dans le flacon.

L'utilisation d'INCRELEX n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 2 ans en raison du manque de données concernant la tolérance et l'efficacité du produit.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2007

H	Préparations hormonales, systémiques, hormones sexuelles et insulines exclues
H01	Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues
H01A	Hormones de l'antéhypophyse et analogues
H01AC	Somatotropine et agonistes
H01AC03	Mécasermine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il n'existe pas d'autre médicament indiqué dans la prise en charge des déficits primaires sévères en IGF-1 (IGFD primaire).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'AMM d'INCRELEX repose sur les résultats de cinq études cliniques dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'INCRELEX chez des enfants et adolescents avec un retard de croissance dû à un déficit primaire sévère en IGF-1 (IGFD primaire).

Trois premières études ont été réalisées : une étude de phase II ouverte (F0206s, n=8), une étude de phase III ouverte (F0632g, n=6), une étude de phase III en cross-over et double aveugle versus placebo (F0375g, n=8).

Une étude de phase III ouverte (F0671g) a porté sur 21 patients issus des études précédentes et de 2 nouveaux patients.

Une étude de suivi (étude 1419, n=76), actuellement en cours, a inclus les 23 patients issus de l'étude F0671g et 53 nouveaux patients. Seuls des résultats intermédiaires de cette étude sont disponibles.

Les critères d'inclusion ont été : un âge supérieur à 18 mois, une taille très réduite (inférieure à -2 DS pour l'âge), une vitesse de croissance lente (inférieure à < 50^{ème} percentile pour l'âge depuis plus de 6 mois), un taux d'IGF-1 sérique (inférieur à <-2 SDS pour l'âge) et un taux d'hormone de croissance normale.

Dans ces études, des patients a été administré par voie sous-cutanée à des doses comprises entre 60 et 120 µg/kg en prises biquotidiennes (2x/j).

RESULTATS :

Les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été les suivantes :

- âge chronologique : $6,8 \pm 3,8$ ans;
- âge osseux (années) : $3,9 \pm 2,8$ ans.
- taille : $85,0 \pm 15,3$ cm; $-6,7 \pm 1,8$ SDS
- vitesse de croissance : $2,8 \pm 1,8$ cm/an ($-3,3 \pm 1,7$ SDS)
- taux d'IGF-1 sérique : $21,9 \pm 24,8$ ng/ml ($-4,4 \pm 2,0$ SDS)

Dans l'étude 1419, soixante-deux patients ont suivi le traitement pendant au moins un an. Parmi ces 62 patients, 38 (61 %) étaient de sexe masculin ; 49 (79 %) étaient d'origine caucasienne et 56 (90 %) étaient prépubères. 53 patients (85 %) présentaient un syndrome de Laron, 7 patients (11 %) une délétion du gène de la GH, 1 patient (2 %) des anticorps neutralisants dirigés contre la GH et 1 patient (2%) un déficit génétique isolé de la GH (type 1A).

3.1.1. Etudes F0375g, F0206s, F0632g et F0671g

Les caractéristiques méthodologiques de ces quatre études et les principaux résultats sont présentés dans le tableau 1 ci-après.

Dans l'étude F0375g réalisée en double-aveugle et cross-over, seuls 4 patients sur les 8 inclus ont effectué les deux périodes de 6 mois de traitement. Au cours de ces deux périodes, l'augmentation de la vitesse de croissance a été de : +7,1 cm/an, +3,7 cm/an et +3,2 cm/an par rapport à l'état initial chez trois patients sous INCRELEX et de +5,6 cm/an chez un patient sous placebo.

Dans les trois études réalisées en ouvert, une amélioration de la vitesse de croissance annuelle a été observée. La pertinence de ce résultat est difficile à apprécier compte-tenu du caractère « ouvert » et du faible nombre de patients inclus. Par ailleurs, la quantité d'effet observée n'est pas homogène d'une étude à l'autre.

Tableau 1 « Résumés des études F0375g, F0206s, F0632g et F671g »

Etudes	Plan expérimental	Durée du traitement (mois)	Patients Effectif Phénotype	Traitements	Critère principal	Résultats
Etude versus placebo						
<u>F0375g</u>	phase III, contrôlée versus placebo, cross-over, randomisée en double-aveugle	2 x 6 mois (wash-out de 3 mois)	N = 8 Laron (7), Délétion du gène de la GH (1)	INCRELEX - 80 µg/kg x 2/j, pendant 3 jours, puis 120 µg/kg x 2/j J4 et J5 puis - randomisation à J6 INCRELEX ou placebo.	Vitesse de croissance annuelle (amélioration par rapport à l'état initial)	Résultats disponibles pour 4/8 patients. Vitesse de croissance : <u>Groupe Increlex puis placebo</u> : - un patient : 9,8cm/an (+7,1cm/an) sous Increlex puis 2,2 cm/an sous placebo - un patient : 7,7cm/an (+3,7cm/an) sous Increlex puis 2,9 cm/an sous placebo <u>Groupe placebo puis Increlex</u> : - un patient : 0,8cm/an sous placebo puis 7,2cm/an (+3,2m/an) sous Increlex, - un patient : 7,6 cm/an (+5,6 cm/an) sous placebo puis maintien à 7,7 cm/an après Increlex.
Etudes non comparatives						
<u>F0206s</u>	Etude de phase II, ouverte, monocentrique.	2 ans	N = 8 Laron (5), Résistance acquise à la GH (3)	INCRELEX : - 40 µg/kg x 2/j, puis augmentation de 20 µg/kg tous les 2 jours jusqu'à 120 µg/kg x 2/j.	Vitesse de croissance annuelle (amélioration par rapport à l'état initial)	A 1 an : 9,3 cm/an (augmentation annuelle 5,4 cm/an) A 2 ans : 6,2 cm/an (augmentation annuelle 2,3 cm/an)
<u>F0632g</u>	Etude de phase III, ouverte, multicentrique	1 an	N = 6 Laron (2), Délétion du gène de la GH (3) Inconnue (1)	INCRELEX - 60 µg/kg x 2/j.	Vitesse de croissance annuelle (amélioration par rapport à l'état initial)	A 1 an : 5,4 cm/an (augmentation annuelle 4,2 cm/an)
<u>F671g</u>	Etude de phase III, ouverte, multicentrique	2 ans	N = 23 Laron (16), Délétion du gène de la GH (7)	INCRELEX - 80 µg/kg x 2/j (n=1) puis - 100 µg/kg x 2/j (n=3), puis - 120 µg/kg x 2/j (n=19)	Augmentation annuelle de la taille après 1 an et 2 ans de traitement par rapport à la taille initiale en cm.	A 1 an : + 6,1 cm (± 3,34) A 2 ans : + 10,8 cm (± 2,8)

3.1.2. Etude de suivi en ouvert : étude 1419¹

Cette étude a inclus 76 patients (23 patients issus des 4 études cliniques précédentes et 53 nouveaux patients). Seuls 62 patients ont suivi le traitement pendant au moins un an. Les résultats intermédiaires observés après 8 ans de traitement ne sont disponibles que pour 14 patients. (cf. tableau 2).

Chez les sujets ayant reçu des doses de 100 à 120 µg/kg 2x/j, la vitesse de croissance moyenne a été de 8 cm/an après la première année de traitement et de 5 cm/an au cours des années 2 à 8.

La taille atteinte à l'âge adulte n'est connue que pour six patients : 164,4 cm, 150,2 cm, 112 cm, 142 cm, 121,2 cm et 120,8 cm.

Tableau 2 : Résultats annuels de la taille par année de traitement par INCRELEX

	Avant traitement	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Année 6	Année 7	Année 8
Vitesse de croissance (cm/an)									
n	59	59	54	48	39	21	20	16	14
Moyenne (DS)	2,8 (1,8)	8,0 (2,2)	5,8 (1,4)	5,5 (1,9)	4,7 (1,4)	4,7 (1,6)	4,8 (1,5)	4,6 (1,5)	4,5 (1,2)
Moyenne (DS) de la différence par rapport à avant le traitement		+5,2 (2,6)	+3,0 (2,3)	+2,6 (2,3)	+1,6 (2,1)	+1,5 (1,8)	+1,5 (1,7)	+1,0 (2,1)	+0,9 (2,4)
Valeur de p pour la différence par rapport à avant le traitement [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0015	0,0009	0,0897	0,2135
SDS de la vitesse de croissance									
n	59	59	53	47	38	19	18	15	12
Moyenne (DS)	-3,3 (1,7)	1,9 (2,9)	-0,2 (1,6)	-0,3 (2,0)	-0,7 (1,9)	-0,6 (2,1)	-0,4 (1,4)	-0,4 (1,9)	-0,3 (1,8)
Moyenne (DS) de la différence par rapport à avant le traitement		+5,1 (3,1)	+3,2 (2,2)	+3,1 (2,4)	+2,5 (2,1)	+2,5 (2,2)	+2,7 (1,7)	+2,5 (2,1)	+2,8 (2,7)
Valeur de p pour la différence par rapport à avant le traitement [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	0,0003	0,0041
SDS de la taille									
n	62	62	57	51	41	22	20	16	14
Moyenne (DS)	-6,7 (1,8)	-5,9 (1,7)	-5,6 (1,8)	-5,3 (1,8)	-5,3 (1,8)	-5,5 (1,8)	-5,4 (1,8)	-5,2 (2,0)	-5,2 (1,9)
Moyenne (DS) de la différence par rapport à avant le traitement		+0,8 (0,5)	+1,1 (0,8)	+1,4 (1,0)	+1,4 (1,1)	+1,4 (1,3)	+1,4 (1,2)	+1,4 (1,1)	+1,6 (1,1)
Valeur de p pour la différence par rapport à avant le traitement [1]		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001

DS = écart type ; SDS = score d'écart type

[1] p calculé par la méthode tests t pour échantillons appariés en comparant les résultats obtenus à la taille mesurée avant le traitement.

1 Chernausk et al. « Long-term treatment with recombinant Insulin-like Growth Factor (IGF-1) in children with severe IGF-1 deficiency due to growth hormone insensitivity » The Journal of endocrinology & metabolism, july 2007,92:902-10.

3.2. Effets indésirables

Au cours de ces études 51/76 patients (67%) ont présenté des effets indésirables considérés comme liés au traitement.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été les suivants :

- hypoglycémies (47%, n=36) donnant lieu dans 5% des cas à des crises convulsives,
- lipohypertrophies au site d'injection (32%, n=24),
- hypertrophies des amygdales (16%, n=12)
- troubles auriculaires et auditifs : otites (16%, n=12), hypoacousies (20%, n=15),
- troubles respiratoires : ronflements (22%), syndrome d'apnée du sommeil (4%),
- hypertensions intracrâniennes (4%, n=3),
- hypertrophies lymphoïdes ayant nécessité une intervention chirurgicale dans 11% des cas (n=8).

3.3. Conclusion

Les données d'efficacité et de tolérance d'INCRELEX, dans le traitement des retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent avec un IGFD primaire, sont issues d'une étude double-aveugle (F0375g), de trois études ouvertes (F0206s, F0671g, et F0632g) et d'une étude de suivi (1419).

Les résultats de ces études permettent de constater une amélioration de la vitesse de croissance annuelle. La pertinence de ces résultats est difficile à apprécier compte-tenu du caractère « ouvert » de trois de ces études, du faible nombre de patients inclus et d'une quantité d'effet inhomogène d'une étude à l'autre.

L'étude de suivi en ouvert de 76 patients (traités par des doses de 100 à 120 µg/kg 2x/j) dont la plupart étaient inclus dans les études précédentes, montre une vitesse de croissance moyenne de 8 cm/an après la première année de traitement et de 5 cm/an au cours des années 2 à 8. Cette étude est encore en cours. Des résultats intermédiaires observés après 8 ans de traitement ne sont disponibles que pour 14 patients. L'impact d'INCRELEX sur la taille atteinte à l'âge adulte n'est connu que pour six patients

Dans ces études, les patients avaient une vitesse de croissance lente (vitesse de $-3,3 \text{ cm/an} \pm 1,7 \text{ SDS}$) et un retard de croissance moyen avant traitement (taille $-6,7 \pm 1,8 \text{ SDS}$) plus sévère que celui défini par les indications de l'AMM (taille $\leq -3\text{DS}$).

Les principaux effets indésirables sont des hypoglycémies (47%), des lipohypertrophies au site d'injection (32%), des hypertrophies des amygdales (16%) et des troubles auriculaires et auditifs. En l'absence de données solides concernant le développement potentiel d'anticorps anti-IGF-1, il subsiste une incertitude concernant le maintien de l'efficacité à plus long terme.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le retard de croissance avec un déficit sévère en IGF-1 est une maladie rare et grave, évoluant vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée substitutive.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.

Intérêt en termes de santé publique :

Le retard de croissance avec un déficit primaire sévère en IGF-1 est une situation clinique grave, source d'une altération de la qualité de vie avec un retentissement psycho-social mais qui constitue un fardeau de santé publique faible du fait de sa rareté.

L'émergence de médicaments orphelins étant considérée comme une priorité identifiée (GTNDO*, Plan Maladies Rares), le traitement de cette affection est un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles et compte tenu notamment de l'insuffisance de la qualité de la démonstration de l'effet d'INCRELEX sur la taille définitive et de l'absence de données sur la qualité de vie de ces patients, l'impact attendu de cette spécialité en termes de morbidité et de qualité de vie par rapport à la prise en charge habituelle n'est pas quantifiable.

De plus, du fait d'une incertitude sur la tolérance à long terme et sur l'observance de ce traitement par INCRELEX, la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique n'est pas assurée (données de suivi à 8 ans disponibles pour 14 patients seulement).

En conséquence, en faisant l'hypothèse qu'en l'état actuel des connaissances, la spécialité INCRELEX puisse apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié, il est attendu de cette spécialité un intérêt de santé publique. Cet intérêt ne peut être au mieux que faible.

**Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS- 2003)*

Le service médical rendu par cette spécialité est important

4.2. Amélioration du service médical rendu

INCRELEX apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des enfants et adolescents (2 à 16 ans) présentant des retards de croissance dus à un déficit primaire sévère en IGF-1 (IGFD primaire).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique²³

Le retard de croissance avec un déficit primaire sévère en IGF-1 (IGFD primaire) est caractérisé par un déficit en IGF-1 associé à une production normale de GH endogène. Les patients se caractérisent par une vitesse de croissance réduite dès l'enfance, l'absence de pic pubertaire et un nanisme sévère à l'âge adulte.

Le déficit primaire sévère en IGF-1 recouvre plusieurs anomalies génétiques qui ne sont pas toutes documentées. L'importance et la présence de chacun des symptômes et caractéristiques cliniques varient d'un individu à l'autre et il est difficile d'établir un lien entre le phénotype et le génotype des patients.

Une des formes de ce déficit est le syndrome de Laron, maladie autosomique récessive 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.

Le syndrome de Laron résulte de la mutation du gène GHR sur le chromosome 5.

Ces patients n'ont pas de déficit en hormone de croissance et aucune réponse satisfaisante au traitement par hormone de croissance exogène n'est attendu. 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 la mise sous traitement par INCRELEX.

Aucun traitement n'est actuellement disponible. INCRELEX est donc la première thérapeutique substitutive recombinante disponible pour la prise en charge de ces enfants et adolescents (2 à 16 ans).

4.4. Population cible⁴

La population cible d'INCRELEX correspond aux enfants et adolescents (2 à 16 ans) présentant des retards de croissance dus à un déficit primaire sévère en IGF-1 (IGFD primaire) défini par :

- une taille ≤ -3 SDS,
- un taux de IGF-1 plasmatique inférieur au 2,5 percentile (< -2 DS) pour l'âge et le sexe
- un taux normal en GH (absence de réponse déficitaire à l'épreuve de sécrétion de GH)
- l'exclusion des formes secondaires de déficit en IGF-1, liées par exemple à une malnutrition, une hypothyroïdie, ou un traitement chronique par des glucocorticoïdes à dose anti-inflammatoire.

Selon les données INSEE, la population des enfants et adolescents de 2 à 16 ans représente environ 11 millions de patients.

Parmi ces patients, 3% répondent au critère de petite taille, soit environ 330 000 patients⁴.

Compte-tenu du caractère très limité des données épidémiologiques disponibles, la population cible d'INCRELEX ne peut être établie qu'avec beaucoup d'incertitudes. Néanmoins, les rares données disponibles et les avis d'expert permettent d'estimer la population cible d'INCRELEX comme étant de l'ordre de 250 à 300 patients.

2 Orphanet – septembre 2002.

3 Woods KA, Dastot F, Preece MA, Clark AJ, Postel-Vinay MC, Chatelain PG, et al. Phenotype: genotype relationships in growth hormone insensitivity syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1997;82(11):3529-35.

4 Bryant et al. « Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in children : a systematic review and economic evaluation . Health technology assessment" NHS R&D HTA Programme 2002.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursés aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication de l'AMM.

4.5.1. Médicament d'exception :

La Commission de la Transparence souhaite que cette spécialité bénéficie du statut de médicament d'exception.

4.5.2. Conditions de prescriptions :

Le diagnostic des pathologies concernées, la prescription d'INCRELEX et le suivi des patients devront être effectués sous l'autorité du Centre de Référence National et/ou des Centres de compétence des Maladies Rares de la Croissance.

4.5.3. Suivi :

Objectifs de l'étude :

La Commission de la Transparence souhaite la mise en place d'une étude de suivi à long terme de l'ensemble des patients traités par INCRELEX en France (registre exhaustif) dont l'objectif est de documenter, en situation réelle de traitement :

- Les caractéristiques des patients recevant ce traitement, y compris biologiques, afin de s'assurer du repérage correct des patients concernés par l'indication (patients présentant un retard de croissance avec déficit primaire sévère en IGF-1),
- L'évolution de la posologie d'INCRELEX (dose et durée de traitement),
- L'évolution des taux d'IGF-1 au cours du traitement,
- L'observance et les motifs d'arrêt de traitement,
- L'impact du traitement par INCRELEX sur la croissance et sur la taille définitive des enfants et l'âge osseux,
- L'impact du traitement par INCRELEX sur leur qualité de vie.

La durée de l'étude devra être justifiée par un comité scientifique indépendant.

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

Enfin, la Commission précise qu'elle réévaluera chaque année cette spécialité au regard des nouvelles données disponibles.

4.5.4. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.5. Taux de remboursement : 100%