



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
3 mai 2017

*Date d'examen par la Commission : 22 février 2017*

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 8 mars 2017  
a fait l'objet d'une audition le 3 mai 2017.*

*mécasermine*

### INCRELEX 10 mg/mL, solution injectable

Boîte de 1 flacon de 4 mL (CIP : 34009 381 467 7 6)

Laboratoire IPSEN PHARMA

Code ATC	<b>H01AC03 (somatropine et agonistes)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« Destiné au traitement à long terme des retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent âgés de 2 à 18 ans présentant un déficit primaire sévère en IGF-1 (IGFD primaire). »</b>

<b>SMR</b>	<b>Important.</b>
<b>ASMR</b>	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'effet d'INCRELEX sur la croissance malgré la faible qualité de la démonstration et la grande variabilité d'effet d'un patient à l'autre,</li> <li>- la fréquence des effets indésirables, notamment des hypoglycémies,</li> <li>- l'absence de données sur la qualité de vie,</li> <li>- l'absence d'alternative thérapeutique,</li> </ul> <p>la Commission considère qu'INCRELEX apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des retards de croissance liés à un déficit primaire sévère en IGF-1.</p>
<b>ISP</b>	<b>INCRELEX n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>INCRELEX est le seul traitement disponible dans le traitement du déficit primaire sévère en IGF-1, défini par un SDS de la taille <math>\leq -3</math>, un taux d'IGF-1 <math>&lt; 2,5^{\text{ème}}</math> centile et un taux de GH suffisant.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 3 aout 2007  AMM sous circonstances exceptionnelles (le RCP précise que l'EMA réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour). Suivi particulier de pharmacovigilance et PGR européen (cf. section 08.2). Etude de sécurité à long terme (cf. section 08.5).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	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 (désignation le 26/08/2005).
Classement ATC	H Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues H01 Hormones hypophysaires, hypothalamiques et analogues H01A Hormones de l'ante hypophyse et analogues H01AC Somatotropine et agonistes de la somatotropine H01AC03 mécasermine

## 02 CONTEXTE

INCRELEX est un facteur de croissance insulino-mimétique humain recombinant de type 1 (IGF-1) qui a obtenu une AMM sous circonstances exceptionnelles en 2007 dans le traitement à long terme des retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent âgés de 2 à 18 ans présentant un déficit primaire sévère en IGF-1 (IGFD primaire). Un renouvellement de ce statut a été accordé en aout 2012 pour une période supplémentaire de 5 ans.

Dans son avis d'inscription du 5 décembre 2007, la commission de la Transparence a considéré :

- que le service médical rendu par cette spécialité était **important** ;
- **qu'INCRELEX apportait 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).

Dans cet avis, la Commission a précisé qu'elle réévaluerait cette spécialité au regard des nouvelles données disponibles<sup>1</sup>.

Suite à cette demande, la Commission a réévalué INCRELEX en juin 2011 et a considéré :

- que le service médical rendu d'INCRELEX :
  - **restait important** chez l'enfant et l'adolescent présentant un déficit primaire sévère en IGF-1 défini par un retard statural très sévère (écart type (SDS) de la taille  $\leq -4,0$ ) pour l'âge et le sexe, des taux de GH normaux ou élevés ;
  - **était faible** chez les patients avec des retards staturaux moins sévères ( $-4 < \text{SDS}$  de la taille  $< -3$ ), compte tenu du faible nombre de données disponibles pour cette sous-population et, par conséquent, de l'incertitude de l'effet ;
- **qu'INCRELEX n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)** dans la prise en charge de ces patients, compte-tenu du faible nombre de patients inclus et suivis dans les études et la quantité d'effet hétérogène observée d'une étude à l'autre rendant difficile l'interprétation des résultats, et du manque d'information relative à un grand nombre de patients traités par INCRELEX non acceptables dans la mesure où ces patients sont atteints d'une maladie très rare.

<sup>1</sup> Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la Transparence du 5 décembre 2007 relatif à INCRELEX. Disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

La Commission avait également souhaité être informée de toute nouvelle donnée concernant cette spécialité et notamment des résultats finaux de l'étude de suivi 1419 ainsi que des résultats de l'étude observationnelle européenne<sup>2</sup>.

Sur la base de ces nouvelles données et à l'occasion de sa demande de renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, le laboratoire sollicite la réévaluation de l'amélioration du service médical rendu d'INCRELEX.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« Destiné au traitement à long terme des retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent **âgés de 2 à 18 ans** 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<sup>ème</sup> centile pour l'âge et le sexe, et**
- **GH en suffisance**
- **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 inclut des patients ayant des mutations du récepteur de la GH (GHR), des altérations de la voie de transmission du signal 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 génération de l'IGF-1. »

## 04 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 poids corporel de mécasermine par injection sous-cutanée biquotidienne. Si aucun effet indésirable significatif 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.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'INCRELEX chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Par conséquent INCRELEX n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 2 ans

---

<sup>2</sup> Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la Transparence du 22 juin 2011 relatif à INCRELEX. Disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

### Mode d'administration

INCRELEX doit être administré par injection sous-cutanée 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 adaptée, 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 de mécasérmine 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 ne doit pas être administré par voie intraveineuse.».

## 05 BESOIN MEDICAL<sup>3,4,5</sup>

---

Le retard de croissance avec un déficit primaire sévère en IGF-1 (IGFD primaire) est caractérisé par un retard statural (SDS de la taille  $\leq -3$ ) et par un déficit en IGF-1 (taux d'IGF-1  $< 2,5^{\text{ème}}$  centile) 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. Les formes secondaires de déficit en IGF-1 en sont par définition exclues car dans ce cas le déficit est d'origine fonctionnelle, il peut être transitoire et/ou réversible (par exemple en cas de déficit nutritionnel).

Le déficit primaire sévère en IGF-1 recouvre des 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. L'IGFD primaire se rapporte à différentes formes en termes de sévérité :

- des formes associées à un déficit statural et biologique extrême (taux IGF-1 effondré), le plus souvent en relation avec une anomalie moléculaire identifiée (notamment des anomalies moléculaires du gène du récepteur de la GH, de la voie de signalisation post récepteur de la GH et du gène de l'IGF-1).

Une des formes de ce déficit très sévère 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 aucune réponse satisfaisante au traitement par hormone de croissance exogène n'est 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 l'instauration d'un traitement.

- d'autres formes associées à un retard statural sévère mais non extrême où le taux d'IGF-1 est bas mais non effondré. Ces formes, plus fréquentes, sont en règle générale sans étiologie moléculaire identifiée.

La prise en charge thérapeutique visant à améliorer la croissance repose sur le traitement avec des injections biquotidiennes sous-cutanées de mécasérmine, seul traitement disponible dans les formes sévères avec GH en suffisance et un régime adéquat.

Il persiste donc un besoin médical pour cette population d'enfants souffrant d'un déficit primaire sévère en IGF-1 et en échec de croissance.

---

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Orphanet- Syndrome de Laron. Novembre 2009 Consulté le 13/02/2017 sur [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=633](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=633)

<sup>5</sup> Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Horm res Paediatr* 2016;86:361-97

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

INCRELEX (IGF-1 recombinant humain) est le seul médicament indiqué dans le traitement des déficits primaires sévères en IGF-1 (SDS de la taille  $\leq -3$ , taux d'IGF-1  $< 2,5^{\text{ème}}$  centile et taux de GH suffisant).

### 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

#### ► Conclusion

**Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent indiqué dans le traitement des déficits primaires sévères en IGF-1.**

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b>	<b>5 décembre 2007</b> <b>Inscription</b>
<b>Indication</b>	« 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) ».
<b>SMR</b>	Important.
<b>ASMR</b>	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).
<b>Etudes demandées</b>	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 : <ul style="list-style-type: none"><li>- 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),</li><li>- L'évolution de la posologie d'INCRELEX (dose et durée de traitement),</li><li>- L'évolution des taux d'IGF-1 au cours du traitement,</li><li>- L'observance et les motifs d'arrêt de traitement,</li><li>- L'impact du traitement par INCRELEX sur la croissance et sur la taille définitive des enfants et l'âge osseux,</li><li>- L'impact du traitement par INCRELEX sur leur qualité de vie.</li></ul>

<b>Date de l'avis</b>	<b>22 juin 2011</b> <b>Réévaluation au regard des nouvelles données disponibles conformément à la demande de la commission de la Transparence</b>
<b>Indication</b>	« 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). »
<b>SMR</b>	<u>SMR important</u> en cas de déficit primaire sévère en IGF-1 défini par un retard statural très sévère (SDS de la taille $\leq -4,0$ ). <u>SMR faible</u> en cas de retards staturaux moins sévères ( $-4 < \text{SDS de la taille} < -3$ ).
<b>ASMR</b>	ASMR V Le faible nombre de patients inclus et suivis dans ces études et la quantité d'effet hétérogène observée d'une étude à l'autre rendent l'interprétation des résultats difficile. De plus, le manque d'information relative à un grand nombre de patients traités par INCRELEX (patients avec changement pour un autre traitement, perdus de vue...) ne sont pas acceptables dans la mesure où ces patients sont atteints d'une maladie très rare nécessitant par définition un suivi attentif. En conséquence, la Commission de la Transparence considère qu'INCRELEX n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de ces patients.
<b>Etudes demandées</b>	La Commission souhaite être informée de toute nouvelle donnée concernant cette spécialité et notamment des résultats finaux de l'étude 1419 ainsi que des résultats de l'étude observationnelle européenne.

## 08 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

Cette demande de réévaluation repose sur des nouvelles données issues de l'étude de suivi 1419 et de deux études observationnelles (EU-IGFD et US-IGFD) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'INCRELEX au long cours dans le traitement des retards de croissance chez des enfants et adolescents atteints d'IGFD primaire.

Compte tenu des limites méthodologiques de l'étude US-IGFD, les résultats d'efficacité n'ont pas été pris en compte par l'EMA<sup>6</sup> et ne seront pas détaillés dans cet avis.

Le laboratoire a également déposé de nouvelles données bibliographiques d'efficacité<sup>7,8,9,10,11</sup>, qui n'ont pas été prises en compte dans cet avis en raison de leurs faiblesses méthodologiques.

<sup>6</sup> EPAR d'INCRELEX. Juin 2015 Disponible sur [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000704/WC500191708.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000704/WC500191708.pdf)

<sup>7</sup> Concolino D, Muzzi G, Sestito S et al. Long term treatment with recombinant insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in a child with IGF-1 gene mutation. Eur J pediatr 2010;169:245-47

<sup>8</sup> Petriczko E, Wikiera B, Horodnicka-Jozwa A et al. A two year observation of the process of applying recombinant IGF-1 to treat short stature in children with primary IGF-1 deficiency-case report of 3 patients. Pediatric Endocrinology, Diabetes and metabolism 2011;17,4:233-38

<sup>9</sup> El Kholly M, Amr NH, Elsedfy H. Further observations on the effects of long-term treatment with recombinant human insulin-like growth factor 1 in growth hormone insensitivity syndrome. Horm Res Paediatr 2014;81:258-65

<sup>10</sup> Guevara-Aguirre J, Rosenbloom AL, Guevara-Aguirre M et al. Recommended IGF-1 dosage causes greater fat accumulation and osseous maturation than lower dosage and may compromise long-term growth effects. J Clin Endocrinol Metab 2013, 98:839-45

<sup>11</sup> Teissier R, Flechtner I, Colmenares A et al. Characterization and prevalence of severe primary igf-1 deficiency in a large cohort of French children with short stature European Journal of Endocrinology 2014;170:847-57

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Etude 1419 (rapport final)<sup>12</sup>

#### ■ Méthodologie

<b>Type d'étude</b>	Etude de suivi, en ouvert, multicentrique, réalisée entre mai 1991 et décembre 2011.												
<b>Objectif principal</b>	Evaluer l'efficacité et la tolérance de la thérapie de substitution à long terme par mécasermine chez les enfants avec un retard de croissance associé à un déficit primaire sévère en IGF-1.												
<b>Population étudiée</b>	Patients atteints d'un déficit primaire sévère en IGF-1 traités par mécasermine dans l'une des 4 études précédentes (F0206s, F0375g, F0632g ou F0671g) ou inclus directement dans l'étude 1419.												
<b>Parmi les critères d'inclusion</b>	<p>Tous les patients ayant participé à une des 4 précédentes études étaient qualifiés à participer à l'étude 1419.</p> <p><u>Critères d'inclusion pour les patients naïfs de traitement inclus dans l'étude 1419 :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taille &lt; -2 SDS pour l'âge et le sexe ;</li> <li>- Vitesse de croissance &lt; 50<sup>ème</sup> percentile pour l'âge et le sexe depuis au moins 6 mois ;</li> <li>- Taux d'IGF-1 sérique &lt; -2 SDS pour l'âge et le sexe ;</li> <li>- Patients &gt; 18 mois ;</li> <li>- Epiphyses ouvertes sur l'âge osseux par rayon-x ;</li> <li>- Syndrome d'insensibilité à l'hormone de croissance :             <ul style="list-style-type: none"> <li>o pour le Syndrome de Laron isolé : taux sérique de GH aléatoire ou après stimulation &gt;10 ng/mL et échec de l'augmentation du taux sérique de l'IGF-1 de 50 ng/mL par hormone de croissance exogène au cours d'un test de génération de l'IGF-1 ;</li> <li>o pour une délétion isolée du gène de la GH : détection d'anticorps contre la GH exogène avec une capacité de liaison &gt;10µg/mL.</li> </ul> </li> </ul>												
<b>Critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Présence ou antécédent de tumeur maligne ;</li> <li>- Retard de croissance dû à d'autres causes (troubles génito-urinaires, cardio-respiratoires, gastro-intestinaux ou du système nerveux, autres troubles endocriniens, carences nutritionnelles ou vitaminiques, chondrodystrophies) ;</li> <li>- Thérapie concomitante avec des corticostéroïdes ou autres médicaments susceptibles d'impacter la croissance ;</li> <li>- Anomalies de l'ECG ou antécédent de trouble du rythme cardiaque.</li> </ul>												
<b>Déroulement de l'étude</b>	<p>The flowchart illustrates the study design. It starts with 8 new subjects in the 206s study (n=8). From 206s, 8 subjects moved to 375g (n=8). From 375g, 1 subject moved to 632g (n=6) and 7 moved to 671g (n=23). From 632g, 6 subjects moved to 671g. From 671g, 22 subjects moved to 1419 (n=91). Additionally, 69 new subjects joined the 1419 study, including 9 subjects previously treated in other studies. A cumulative total table is provided below the flowchart.</p> <table border="1"> <tr> <td><b>New subjects</b></td> <td>8</td> <td>8</td> <td>5</td> <td>2</td> <td>69</td> </tr> <tr> <td><b>Cumulative Total</b></td> <td>8</td> <td>16</td> <td>21</td> <td>23</td> <td>92</td> </tr> </table> <p>Les patients précédemment traités dans le cadre d'une étude ont été évalués annuellement. Les autres patients ont été suivis par leur endocrinologue référent local.</p>	<b>New subjects</b>	8	8	5	2	69	<b>Cumulative Total</b>	8	16	21	23	92
<b>New subjects</b>	8	8	5	2	69								
<b>Cumulative Total</b>	8	16	21	23	92								
<b>Traitements</b>	<p><b>Traitement étudié :</b> mécasermine par voie sous-cutanée : 60 à 120 µg/kg, 2 fois par jour.</p> <p><b>Traitement associé :</b> utilisation concomitante de leuproréline afin de retarder le début de la puberté.</p>												
<b>Critères de jugement</b>	<p><b>Principal :</b> variation de la vitesse de croissance par rapport à la valeur initiale chez les patients naïfs de traitement.</p> <p><b>Secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Variation de la vitesse de croissance en SDS par rapport à la valeur initiale ;</li> <li>- Variation de la taille en SDS par rapport à la valeur initiale.</li> </ul>												
<b>Populations d'analyse</b>	<p><b>Population ITT :</b> patients inclus dans l'une des 5 études (n=92).</p> <p><b>Population d'efficacité :</b> patients naïfs de traitement à la mécasermine et ayant suivis le traitement au moins un an (n=81).</p> <p><b>Population de tolérance :</b> patients ayant reçu au moins une dose de mécasermine (n=92).</p>												

<sup>12</sup>Backeljauw PF, Kuntze J, Frane J et al. Adult and Near-Adult Height in patients with severe Insulin like growth factor-I Deficiency after Long Term Therapy with Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor-I. *Horm Res Paediatr* 2013;80:47-56

## ► Résultats

### Populations analysées

Un total de 92 enfants atteints d'un retard de croissance en raison d'un déficit primaire sévère en IGF-1 a été inclus. Parmi eux, 83 étaient naïfs de traitement par INCRELEX dont 81 ont suivis le traitement pendant au moins un an.

Depuis la dernière évaluation, la taille adulte a été atteinte par 3 nouveaux patients. Ainsi, la taille adulte est connue pour un total de 26 patients (28%) : 21 patients naïfs de traitement (16 avec un déficit en IGF-1 et 5 avec délétion du gène codant la GH) et 5 patients préalablement traités par un autre IGF-1 (IGF-1 Pharmacia).

### Caractéristiques des patients (population d'efficacité)

À l'inclusion, l'âge moyen était d'environ 7 ans. La majorité (57%) des patients était de sexe masculin, 82% était d'origine caucasienne et 91% étaient pré-pubères. La plupart des patients (89%) avait un syndrome de Laron ; 7 patients (9%) avaient une délétion du gène de la GH avec des anticorps anti-GH associés pour 3 d'entre eux, un patient avait des anticorps neutralisants dirigés contre la GH et un patient avait un déficit génétique isolé en GH. L'âge osseux était retardé en moyenne de 3 ans par rapport à l'âge chronologique des patients.

Il est à noter que 16 des 83 patients naïfs de traitement (16%) ne répondaient pas aux critères d'inclusion de l'étude (taux IGF-1, titre et capacité de liaison des anticorps). Les investigateurs de l'étude les ont néanmoins jugés éligibles au vu des critères phénotypiques, biochimiques ou des données auxiliaires.

Avant traitement, la vitesse de croissance moyenne était de 2,6 cm/an et le retard de croissance se traduisait par une taille moyenne de  $-6,9 \pm 1,8$  SDS [-12 à -2,8] par rapport à la norme.

**Tableau 1. Caractéristiques des patients (population d'efficacité)**

Caractéristiques Moyenne $\pm$ écart-type	Population d'efficacité N=81
<b>Âge chronologique (années)</b>	6,8 $\pm$ 3,8
<b>Age osseux (années)</b>	3,8 $\pm$ 2,8
<b>Taille</b>	
cm	84,1 $\pm$ 15,8
SDS	-6,9 $\pm$ 1,8
<b>Vitesse de croissance</b>	
cm/an	2,6 $\pm$ 1,7
SDS	-3,4 $\pm$ 1,6
<b>Taux IGF-1</b>	
ng/mL	26,4 $\pm$ 26,7
SDS	-3,9 $\pm$ 1,7
<b>IMC</b>	
kg/m <sup>2</sup>	16,3 $\pm$ 2,4
SDS	-0,3 $\pm$ 1,2

Source : rapport d'étude clinique

### Exposition au traitement

La durée moyenne de traitement a été de  $6,0 \pm 4,0$  ans (0,5-19,4). Les patients ont reçu des doses d'INCRELEX comprises entre 30 et 160  $\mu$ g/kg, 2 fois par jour.

## Arrêt prématuré de traitement

Au total, 57 patients<sup>13</sup> (62%) ont arrêté le traitement avant d'atteindre la taille adulte pour les raisons suivantes : perdus de vue (n=30), changement de traitement pour un autre médicament commercialisé (n=14), impossibilité d'administrer le médicament (n=6), mauvaise observance (n=4), décision parentale (n=2) et faible croissance (n=1). Huit patients étaient toujours traités à la fin de l'étude.

## Résultats sur les critères de jugement d'efficacité (vitesse de croissance et taille)

Les résultats annuels en terme de vitesse de croissance et de taille jusqu'à 8 ans de suivi chez les patients naïfs traités au moins un an (n=81) ont été présentés dans le tableau 2 ci-dessous.

### Vitesse de croissance

Durant la 1<sup>ère</sup> année de traitement, la vitesse de croissance moyenne a été de 8,0 cm/an contre 2,6 cm/an avant traitement, soit une différence de 5,4 cm/an. La vitesse de croissance durant la 1<sup>ère</sup> année de traitement a été similaire pour tous les patients indépendamment de la sévérité de l'IGFD primaire (taille de -12,1 à -2,8 SDS).

Selon l'analyse exploratoire des résultats observés entre la 2<sup>ème</sup> et la 8<sup>ème</sup> année de traitement, la vitesse de croissance moyenne a été de 5 cm/an, avec une différence par rapport à celle avant traitement comprise entre +1,3 cm/an et +3,2 cm/an.

Les résultats au-delà de la 8<sup>ème</sup> année de suivi ne seront pas détaillés en raison du faible nombre de données disponibles (maximum 14 patients).

### Taille

Une amélioration de la taille a été observée pendant les 8 ans de traitement, avec un gain moyen compris entre +0,8 SDS et +1,8 SDS.

La dose de 120 µg/kg, 2 fois par jour a généralement été associée à une meilleure amélioration de la croissance durant la 1<sup>ère</sup> année de traitement qu'avec une dose de 60 µg/kg, 2 fois par jour.

**Tableau 2. Résultats de la vitesse de croissance et de la taille par année de traitement (population d'efficacité).**

	Avant traitement	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Année 6	Année 7	Année 8
<b>Vitesse de croissance (cm/an)</b>									
N	75	75	63	62	60	53	39	25	19
Moyenne (DS)	2,6 (1,7)	8,0 (2,3)	5,9 (1,7)	5,5 (1,8)	5,2 (1,5)	4,9 (1,5)	4,8 (1,4)	4,3 (1,5)	4,4 (1,5)
Moyenne (DS) de la différence par rapport à avant le traitement		+5,4 (2,6)	+3,2 (2,6)	+2,8 (2,4)	+2,5 (2,5)	+2,1 (2,1)	+1,9 (2,1)	+1,4 (2,2)	+1,3 (2,8)
Valeur de p pour la différence par rapport à avant le traitement		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	0,0001	0,0042	0,0486
IC95% de la différence		[4,8 ; 6,0]	[2,6 ; 3,9]	[2,2 ; 3,4]	[1,9 ; 3,2]	[1,6 ; 2,7]	[1,2 ; 2,6]	[0,5 ; 2,3]	[0,0 ; 2,7]
<b>SDS de la vitesse de croissance</b>									
N	75	75	62	61	58	50	37	22	15
Moyenne (DS)	-3,4 (1,6)	1,7 (2,8)	-0,0 (1,7)	-0,1 (1,9)	-0,2 (1,9)	-0,3 (1,7)	-0,2 (1,6)	-0,5 (1,7)	-0,2 (1,6)
Moyenne (DS) de la différence par rapport à avant le traitement		+5,2 (2,9)	+3,4 (2,4)	+3,3 (2,3)	+3,2 (2,1)	+3,2 (2,1)	+3,3 (2,0)	+3,0 (2,1)	+3,3 (2,7)
Valeur de p pour la différence par rapport à avant le traitement		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0003

<sup>13</sup> Un patient perdu de vue dans la précédente analyse, a atteint la taille adulte dans le rapport final de l'étude. Le tableau 3 en annexe du précédent avis de transparence (juin 2011) est identique à l'exception du patient 18-002 ayant atteint la taille adulte en date du 15 décembre 2011.

IC95% de la différence		[4,5 ; 5,8]	[2,8 ; 4,0]	[2,8 ; 3,9]	[2,6 ; 3,9]	[2,6 ; 3,8]	[2,6 ; 3,9]	[2,1 ; 4,0]	[1,9 ; 4,8]
<b>SDS de la taille</b>									
N	81	81	67	66	64	57	41	26	19
Moyenne (DS)	-6,9 (1,8)	-6,1 (1,8)	-5,6 (1,7)	-5,3 (1,7)	-5,1 (1,7)	-5,0 (1,7)	-4,9 (1,7)	-4,9 (1,7)	-5,1 (1,7)
Moyenne (DS) de la différence par rapport à avant le traitement		+0,8 (0,6)	+1,2 (0,9)	+1,4 (1,1)	+1,6 (1,2)	+1,7 (1,3)	+1,8 (1,1)	+1,7 (1,0)	+1,7 (1,0)
Valeur de p pour la différence par rapport à avant le traitement		<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
IC95% de la différence		[0,6 ; 0,9]	[0,9 ; 1,4]	[1,2 ; 1,7]	[1,3 ; 1,9]	[1,4 ; 2,1]	[1,5 ; 2,1]	[1,3 ; 2,1]	[1,3 ; 2,2]

Source : RCP d'INCRELEX

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

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

## Autres critères exploratoires

### Traitements concomitants par analogue de la GnRH

Au total, 21 patients (23%) ont reçu de façon concomitante des analogues de la GnRH dans le but de retarder l'apparition ou la progression de la puberté. Aucune analyse statistique n'a évaluée leurs impacts sur la vitesse de croissance ou la taille. Pour rappel, les spécialités à base d'analogue de la GnRH n'ont pas l'AMM en France dans le retard de croissance.

### Anticorps anti-IGF-1

Un dosage positif aux anticorps anti-IGF-1 a été rapporté chez 11 des 23 patients dans les 4 premières études (F0206s, F0375g, F0632g et F0671g) durant la 1<sup>ère</sup> année de traitement. La présence d'anticorps anti-IGF-1 n'a pas modifié la vitesse de croissance observée au cours de la 1<sup>ère</sup> année ( $7,9 \pm 2,1$  cm/an contre  $7,1 \pm 3,0$  cm/an en l'absence d'anticorps).

### **Sous-groupe de patients ayant atteint la taille adulte<sup>14</sup> (cf. tableau 7 en annexe)**

Au total, 26 patients ont atteint une taille définitive ou une taille proche de leur taille définitive :

- 21 patients naïfs de traitement : 16 avec un déficit en IGF-1 et 5 avec une délétion du gène codant la GH (hors AMM) ;
- 5 patients préalablement traités par un autre IGF-1 et par conséquent non détaillés.

### Patients naïfs de traitement (n=21)

A l'inclusion, l'âge moyen de ces patients était de  $7,4 \pm 4,7$  ans et le SDS moyen la taille de  $-6,6 \pm 2,1$ . Ces patients ont été traités pendant une durée moyenne de  $10,9 \pm 4,5$  ans [3,6-19,4] à une dose moyenne de 113 µg/kg, 2 fois par jour.

La vitesse de croissance moyenne a été de 7,4 cm/an durant la 1<sup>ère</sup> année de traitement contre 3,1 cm/an avant traitement. La taille adulte moyenne atteinte a été de 137,0 cm [112,0 à 164,4].

La différence moyenne du SDS de la taille avant/après traitement a été de +1,90, avec une variabilité interindividuelle de la réponse au traitement [+0,1 à +4,7].

Chez les 9 patients traités concomitamment par analogue de la GnRH (leuproréline) pour retarder la puberté, les tailles finales observées ont été similaires à celles des patients non traités : +2,0 SDS contre +1,8 SDS.

### Patients avec un déficit en IGF-1 (n=16)

A l'inclusion, l'âge moyen de ces patients était de 7,1 ans [1,7 à 15,2], la taille moyenne était de 88,1 cm [61,3 à 133,1] et le SDS moyen de la taille était de -6,2 [-12,1 à -3,4].

Chez ces patients, la taille adulte moyenne atteinte a été de 140,6 cm [112,0 à 164,4], soit un SDS moyen de -4,25 [-7,8 à -1,5], avec un gain de taille supérieur à 10 cm pour 11 patients.

<sup>14</sup> Un patient était considéré comme ayant acquis une taille proche de la taille adulte lorsque l'âge osseux le plus récent était d'au moins 14 ans pour les filles et 16 ans pour les garçons.

## 8.1.2 Etude EU-IGFD<sup>15</sup> (rapport intermédiaire)

Cette étude observationnelle européenne a été mise en place en 2008 à la demande de l'EMA dans le but d'évaluer la tolérance et l'efficacité au long cours d'INCRELEX chez des enfants et adolescents souffrant d'un retard de croissance.

### ► Méthodologie

<b>Type d'étude</b>	Etude observationnelle de tolérance, prospective, ouverte, descriptive et multicentrique (dont la France).
<b>Date et durée de l'étude</b>	Durée de l'étude : 6 ans Premier patient inclus : décembre 2008 Gel des données du rapport intermédiaire : mai 2015
<b>Population étudiée</b>	Patients précédemment ou nouvellement traités par INCRELEX et pris en charge par un médecin qualifié participant.
<b>Critères de jugement</b>	<b>Principal</b> : tolérance. <b>Parmi les critères secondaires de jugement</b> : âge osseux, taux d'IGF-1, vitesse de croissance, taille adulte prédite et taille adulte finale, observance, qualité de vie mesurée par les enfants et les parents à l'aide d'un auto-questionnaire PedsQL <sup>16</sup> (en France uniquement ; amendement de juin 2008 pour répondre à la demande de la Commission).
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	En considérant qu'environ 550 patients atteints d'IGFD primaire sévère devaient être traités par INCRELEX sur une période de 5 ans, le nombre de patients à inclure afin d'observer avec une probabilité de 95% des effets indésirables ayant une incidence de 1/100 a été estimé à 330 patients.
<b>Populations d'analyse</b>	<b>Population de l'étude</b> : patients traités par INCRELEX et inclus dans l'étude (n=215). <b>Population d'efficacité</b> : patients ayant reçu au moins une fois INCRELEX et avec au moins une visite de suivi (n=208). <b>Population de tolérance</b> : patients ayant reçu au moins une fois INCRELEX et avec au moins une visite de suivi ou l'existence de données de tolérance post-traitement (n=209).

### ► Résultats

#### Caractéristique des patients

En mai 2015, 215 patients avaient été inclus dont 42 (20%) en France. Parmi eux, seuls 33 patients (14%) avaient été suivis jusqu'à l'atteinte de la taille adulte ou proche de celle adulte.

Avant traitement, l'âge moyen était de  $9,9 \pm 4,0$  ans et l'âge osseux moyen de  $8,5 \pm 3,5$  ans, soit un retard moyen de l'âge osseux de  $2,2 \pm 1,2$  ans par rapport à l'âge chronologique des patients.

La majorité des patients étaient de sexe masculin (65%), pré-pubères (82%) et atteints d'un déficit primaire sévère en IGF1 (86%) correspondant à l'indication de l'AMM. Le diagnostic de syndrome de Laron (forme la plus sévère) concernait 30 patients. Les principales anomalies génétiques étaient la délétion/mutation du récepteur de GH, du gène de l'IGF-1 ou du gène GH. Environ 34% des patients avaient auparavant reçu un traitement visant à améliorer la croissance : de la GH dans 81% des cas et de l'IGF-1 dans 30% des cas.

<sup>15</sup> Bang P, Polak M, Woelfle J et al. Effectiveness and safety of rhIGF-1 therapy in children: the European Increlex Growth forum database experience. *Horm Res Paediatr* 2015;83:345-57

<sup>16</sup> L'auto-questionnaire Pediatric Quality of Life Inventory évalue 4 dimensions : le fonctionnement physique, émotionnel, social et scolaire.

**Tableau 3. Registre EU-IGFD – Caractéristiques des patients**

	Population de l'étude N=215	Syndrome de Laron N=30
<b>Taille</b> (moyenne ± écart-type)		
en cm	115,5 ± 20,4	108,3 ± 24,9
en SDS	-3,73 ± 1,28	-5,15 ± 1,64
<b>IMC</b> (moyenne ± écart-type)		
en kg/m <sup>2</sup>	16,2 ± 3,0	18,8 ± 4,3
en SDS	-0,69 ± 1,44	
<b>Vitesse de croissance (cm/an)</b>		
Moyenne ± écart-type	4,77 ± 1,72	5,03 ± 1,13
<b>Taux IGF-1 (ng/ml)</b>		
moyenne ± écart-type	123,17 ± 127,58	186,2 ± 204,2

**Exposition au traitement et traitement concomitant**

La dose médiane d'INCRELEX a été de 40 µg/kg [10 à 120], 2 fois par jour à son instauration puis d'environ 120 µg/kg, 2 fois par jour après la première année de traitement. La durée moyenne de traitement a été de 1 047 ± 608,7 jours [1 à 2 460], soit 2,8 ans.

Près de 93% des patients étaient sous traitement après un an, 74% après 2 ans, 53% après 3 ans et seulement 16 % après 5 ans.

Environ 15 % des patients étaient traités concomitamment par des hormones de croissance, 6% par des agonistes de la GnRH et 1% par des inhibiteurs de l'aromatase.

**Sortie du registre et arrêt de traitement**

Un total de 80 patients (34%) est sorti définitivement du registre pour les raisons suivantes : taille adulte atteinte (n=32), perdus de vue (n=22), retrait du consentement (n=9), changement de médecin (n=7), inefficacité (n=2), survenue d'un effet indésirables (n=1), fin de la période de suivi (n=1) ou autre raison non précisée (n=6).

Près de 43% des patients (n=92) ont arrêté définitivement le traitement, en majorité durant les trois premières années de traitement. Les principaux motifs de ces arrêts ont été le manque d'efficacité (n=21), l'atteinte de la taille adulte (n=20), la décision du patient/parent (n=20) ou la survenue d'un événement indésirable (n=7).

**Principaux résultats d'efficacité**Population d'efficacité (n=208)

Après 1 an de traitement, la vitesse de croissance moyenne a été de 6,9 ± 2,3 cm/an [IC95% : 6,5-7,3] (n=155).

Sous-groupe de patients pré-pubères naïfs de traitement (n=119)

A l'inclusion, l'âge moyen de ces patients était de 8,2 ans [2,0 à 15,3], la taille moyenne de 109,65 cm [64,2 à 150,8], le SDS moyen de la taille de -3,66 [-9,4 à -1,3] et la vitesse de croissance moyenne de 4,84 cm/an [0,65 à 8,0].

La vitesse de croissance a été de 7,22 cm/an pendant la première année de traitement, de 6,23 cm/an pendant la deuxième année et de 5,80 cm/an pendant la troisième année.

La différence moyenne de la taille avant/après 3 ans traitement a été de 19,55 cm [5,60 à 26,0] et du SDS de la taille de +0,86 [-0,72 à +3,03].

**Tableau 4. Registre EU-IGFD – Données d'efficacité chez les patients naïfs pré-pubertaires**

	Avant traitement	Année 1	Année 2	Année 3
<b>Vitesse de croissance (cm/an)</b>				
N	60	90	68	52
Moyenne ± écart-type	4,84 ± 1,74	7,22 ± 2,02	6,23 ± 1,54	5,80 ± 1,73
Min ; max	0,65 ; 8,03	2,55 ; 15,30	1,53 ; 9,45	0,77 ; 10,03
Différence IC <sub>95%</sub>		2,38 ± 2,44 [1,69 ; 3,08]	1,76 ± 2,31 [0,99 ; 2,53]	0,93 ± 2,73 [-0,20 ; 2,06]
<b>Taille (cm)</b>				
N	111	98	84	62
Moyenne ± écart-type	109,65 ± 19,5	117,18 ± 19,52	122,94 ± 20,14	129,24 ± 20,50
Min ; max	64,2 ; 150,8	[72,4 ; 157,6	78,2 ; 164,1	[81,6 ; 176,4
Différence IC <sub>95%</sub>		7,21 ± 2,07 [6,78 ; 7,64]	13,77 ± 3,20 [13,06 ; 14,48]	19,55 ± 3,54 [18,63 ; 20,46]
<b>Taille (SDS)</b>				
N	111	98	84	62
Moyenne ± écart-type	-3,66 ± 1,27	-3,20 ± 1,23	-3,02 ± 1,31	-2,71 ± 1,44
Min ; max	-9,38 ; -1,26	-7,89 ; -0,76	-6,98 ; -0,52	-6,92 ; -0,22
Différence IC <sub>95%</sub>		0,40 ± 0,43 [0,31 ; 0,49]	0,70 ± 0,66 [0,55 ; 0,84]	0,86 ± 0,62 [0,70 ; 1,02]

Source : rapport d'étude clinique

Sous-groupe de patients avec un syndrome de Laron (n=30)

A l'inclusion, l'âge moyen de ces patients était de 10,0 ans [2,0 à 19,0], la taille moyenne de 108,3 cm [64,2 à 154,3], le SDS moyen de la taille de -5,15 [-9,4 à -2,0] et la vitesse de croissance moyenne de 5,03 cm/an [3,15 à 7,48].

La vitesse de croissance a été de 7,07 cm/an pendant la première année de traitement puis de 4,45 cm/an pendant la troisième de traitement.

La différence moyenne de la taille avant/après 3 ans traitement a été de 17,1 cm [1,8 à 26,0] et du SDS de la taille de +0,67 [-0,67 à +3,03].

**Tableau 5. Registre EU-IGFD – Données d'efficacité chez les patients atteints de syndrome de Laron**

	Avant traitement	Année 1	Année 2	Année 3
<b>Vitesse de croissance (cm/an)</b>				
N	16	22	16	16
Moyenne ± écart-type	5,03 ± 1,13	7,07 ± 2,89	5,53 ± 2,37	4,45 ± 2,66
Min ; max	3,15 ; 7,48	1,19 ; 12,14	1,02 ; 8,69	-1,96 ; 8,08
Différence IC <sub>95%</sub>		0,95 ± 2,57 [-0,60 ; 2,50]	0,07 ± 2,04 [-1,3 ; 1,44]	-1,71 ± 2,94 [-4,17 ; 0,75]
<b>Taille (cm)</b>				
N	27	24	24	18
Moyenne ± écart-type	108,31 ± 24,85	118,70 ± 22,71	120,57 ± 21,39	121,67 ± 20,46
Min ; max	64,20 ; 154,30	74,40 ; 162,0	78,20 ; 157,80	81,60 ; 150,50
Différence IC <sub>95%</sub>		6,81 ± 3,05 [5,50 ; 8,13]	12,53 ± 4,87 [10,37 ; 14,69]	17,06 ± 5,86 [13,94 ; 20,18]
<b>Taille (SDS)</b>				
N	27	24	24	18
Moyenne ± écart-type	-5,15 ± 1,64	-4,40 ± 1,85	-4,35 ± 1,74	-4,43 ± 1,98
Min ; max	-9,38 ; -1,96	-7,89 ; -1,07	-6,99 ; -0,84	-6,82 ; -0,22
Différence IC <sub>95%</sub>		0,48 ± 0,60 [0,23 ; 0,74]	0,82 ± 0,82 [0,45 ; 1,18]	0,67 ± 0,88 [0,20 ; 1,14]

Une grande variabilité de la réponse au traitement a été observée sur la vitesse de croissance et le gain de taille. La gravité de l'atteinte (syndrome de Laron), le sexe féminin et la précocité du traitement semblaient être corrélés avec une meilleure réponse.

Qualité de vie

Aucun résultat concernant la qualité de vie n'a été fourni par le laboratoire.

## 08.2 Tolérance

### 8.2.1 Données issues de l'étude 1419

Au moins un événement indésirable (EI) a été rapporté pour 83% des 92 patients inclus et 29 EI graves ont été signalés chez 18 patients.

Les EI les plus fréquents (incidence  $\geq 20$  % des patients) ont été : hypoglycémie (45%), lipohypertrophie (35%), céphalées (27%), infections des voies respiratoires supérieures (25%), ronflements (22%), pyrexie (21%), otites moyennes (21%), hypertrophie des amygdales (21%).

Tableau 6. Etude 1419 – Catégorie d'événements indésirables

Catégorie d'événement indésirable	N = 92 n (%)
EI	76 (82,6)
EI lié au traitement	68 (73,9)
EI grave	18 (19,6)
Décès	0 (0,0)
EI nécessitant l'arrêt du traitement	0 (0,0)

#### Événements d'intérêt particulier

##### Hypoglycémies

Près de 47% des patients (n=43) ont rapporté au moins un épisode hypoglycémique, donnant lieu à des crises convulsives chez 7 patients (8%). Ces épisodes ont été d'intensité sévère chez 7 patients (7,6%).

En général, les épisodes hypoglycémiques sont survenus plus fréquemment chez les enfants plus jeunes, plus petits et ayant des antécédents d'hypoglycémie spontanée et ont été plus fréquemment rapportés durant le premier mois de traitement.

Il a été noté que les hypoglycémies symptomatiques étaient peu fréquentes quand un repas ou une collation a été consommé soit peu avant ou peu après l'administration d'INCRELEX.

##### Lipohypertrophie

Une lipohypertrophie a été rapportée par 32 patients (35%), généralement liée à une rotation insuffisante du site d'injection.

##### Hypertrophie des amygdales et apnée du sommeil

Des ronflements ont été rapportés chez 20 patients (22%), un syndrome d'apnée du sommeil chez 3 patients (3%) et une hypertrophie des amygdales chez 19 patients (21%). Une amygdaléctomie/adénoïdectomie a été réalisée chez 12 patients.

##### Epanchement de l'oreille moyenne et pose d'aérateurs tympaniques

Environ 30 % des patients (n=38) ont rapporté une affection de l'oreille : otite moyenne (n=19), otite moyenne chronique (n=1), infection de l'oreille (n=8), épanchement de l'oreille moyenne (n=10) et 13 patients ont subi une pose d'aérateurs tympaniques durant le traitement.

##### Hypoacousie et surdité

Une hypoacousie (allant d'une déficience auditive à une surdité) a été diagnostiquée par audiométrie chez 19 patients (21%), liée à une surdité de transmission chez 11 patients (12%).

##### Hypertension intracrânienne

Un œdème papillaire a été rapporté chez 5 patients (5%) et une hypertension intracrânienne bénigne chez un patient. Des céphalées ont été rapportées par 25 patients (27%).

##### Œdème, arthralgies, myalgies

Aucun œdème ou syndrome du canal carpien n'a été rapporté durant l'étude. Des arthralgies ont été rapportées chez 8 patients (9%) et les myalgies chez 2 patients (2%).

### Tumeurs

Aucun cancer n'a été diagnostiqué au cours de l'étude. Des nævus mélanocytaires ont été découverts chez 4 patients (et considérés comme liés au traitement chez 2 patients), des acrochordons de la peau chez 3 patients (jugés liés au traitement chez un patient) et des papillomes de la peau chez 2 patients.

### Rétinopathies et anomalies de la vision

Des anomalies des disques optiques transitoires ont été rapportées chez 3 patients (2 en lien avec un œdème papillaire et un dû à la présence de petites cataractes). Deux patients ont rapporté une diminution de l'acuité visuelle.

### **Autres événements**

Un épaissement des tissus mous du visage a été rapporté chez quelques patients au moment de la puberté avec inversion après arrêt du traitement.

## **8.2.2 Données issues des études observationnelles**

### **9.2.2.1 Etude EU-IGFD**

Un total de 410 EI a été rapporté dans cette étude, la plupart d'intensité légère ou modérée (88%). Les EI les plus fréquents (incidence  $\geq 2\%$  des patients) ont été : hypoglycémie (17%), lipohypertrophie (11%), céphalées (10%), hypertrophie des amygdales (7%), otite moyenne (6%), augmentation du taux d'IGF-1 (4%), acromégalie faciale (4%), surdité (2%), diminution de la créatinine sérique (2%) et ronflement (2%).

Un décès dû à un syndrome myélodysplasique a été rapporté au cours de l'étude, considéré comme lié au traitement par le Comité de surveillance des données.

**Tableau 7. Registre EU-IGFD – Nombre de patients avec événements indésirables (population de tolérance)**

Catégorie d'événement indésirable	N = 209 n (%)
EI	115 (55,0)
EI lié au traitement	94 (45,0)
EI grave	35 (16,7)
Décès	1 (0,5)
EI nécessitant l'arrêt du traitement	10 (4,8)
EI d'intérêt particulier	91 (43,5)
Anomalies cliniquement significatives non graves	38 (18,2)

### **Evénements d'intérêt particulier**

Au moins un EI d'intérêt particulier a été rapporté chez 91 patients (44%) avec une intensité sévère dans 5% des cas.

Les hypoglycémies ont été les EI d'intérêt particulier les plus fréquents (17%) avec une fréquence plus importante chez les patients atteints d'un syndrome de Laron.

**Tableau 8. Registre EU-IGFD – Evénements indésirables d'intérêt particulier (population de tolérance)**

El d'intérêt particulier	Nombre d'EI	Nombre de patient (%) N=91
Hypoglycémie	64	35 (16,7)
Lipohypertrophie au site d'injection	24	22 (10,5)
Céphalées	27	21 (10,0)
Réaction au site d'injection	23	16 (7,7)
Hypertrophie des amygdales	19	15 (7,2)
Otite moyenne	13	12 (5,7)
Acromégalie faciale	10	9 (4,3)
Surdité	5	5 (2,4)
Gynécomastie	3	3 (1,4)
Apnée du sommeil	2	2 (1,0)
Œdème	2	2 (1,0)
Œdème papillaire	1	1 (0,5)

### 9.2.2.2 Etude US-IGFD<sup>17</sup> (rapport final)

Cette étude observationnelle, ouverte, conduite aux Etats-Unis entre mai 2006 et mai 2014 avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'INCRELEX chez des enfants et adolescents présentant un retard de croissance avec déficit en IGF-1 sévère ou avec délétion du gène de la GH et des anticorps anti-GH (indication non validée en France).

La durée moyenne de traitement par INCRELEX a été de 24,9 ± 17,1 mois (0-80). Près de 58 % des patients ont arrêté l'étude, dont 5% en raison de la survenue d'un effet indésirable et 10% pour atteinte de la taille adulte.

Parmi les 1 377 patients inclus dans cette étude, 1 339 ont participé à l'analyse de la tolérance. Durant la période de traitement, 1 256 EI ont été rapportés par 371 patients et 83 EI graves par 46 patients. Cinq autres patients ont rapportés 5 EIG durant la période post-traitement (jusqu'à 31 jours après l'arrêt d'INCRELEX).

**Tableau 9. Nombre de patients avec événements indésirables (population de tolérance durant la période de traitement)**

Catégorie d'événement indésirable	N = 1 339 n (%)
EI	371 (27,7)
EI lié au traitement	40 (3,0)
EI grave	46 (3,4)
Décès	2 (0,1)
EI nécessitant l'arrêt du traitement	40 (3,0)
EI d'intérêt particulier	251 (18,7)
EI grave d'intérêt particulier	11 (0,8)

Les EI les plus fréquemment rapportés (incidence ≥ 1%) ont été : hypoglycémie (9%), céphalées (7%), réaction au site d'injection (2%), otite moyenne (2%), myalgies (2%), hypertrophie des amygdales (1%), hypertrophie au site d'injection (1%) et gynécomastie (1%).

Les EI ayant conduit le plus fréquemment à l'arrêt prématurément du traitement ont été les hypoglycémies, l'augmentation de la pression intracrânienne, les hypersensibilités et l'hypertension intracrânienne bénigne.

<sup>17</sup> Etude MS305: Increlex Growth Forum Database - IGFD Registry: A patient Registry for Monitoring Long-term Safety and Efficacy of Increlex.

Deux décès par progression d'une drépanocytose et par mort subite inexplicquée ont été rapportés au cours de l'étude, dont un (mort subite) considéré comme possiblement lié au traitement.

Les fréquences des EI d'intérêt particulier ont été résumés dans le tableau 9 ci-dessous.

**Tableau 10. Registre US-IGFD – Evénements d'intérêt particulier (population de tolérance)**

Evénements indésirables ciblés	Nombre d'EI	Nombre de patients (%) N=251
Hypoglycémie	249	125 (9,3)
Lipohypertrophie	28	16 (1,2)
Céphalées	148	90 (6,7)
Réaction au site d'injection	42	26 (1,9)
Hypertrophie amygdalienne	41	17 (1,3)
Otite moyenne	29	22 (1,6)
Acromégalie faciale	20	11 (0,8)
Surdité	11	4 (0,3)
Gynecomastie	18	13 (1,0)
Apnée du sommeil	10	5 (0,4)
C�d�me papillaire	8	4 (0,3)
Augmentation pression intracrânienne	10	6 (0,4)
C�d�me	8	8 (0,6)
Myalgies	31	20 (1,5)
Urticaire	14	12 (0,9)

### 8.2.3 Données issues des PSUR et du RCP

Le laboratoire a fourni les PSUR couvrant la période du 01/09/2009 au 11/11/2011 et du 01/09/2013 au 31/08/2014.

Depuis le dernier avis de la Commission, des modifications du RCP ont été effectuées et ont notamment concerné les rubriques suivantes (*cf.* tableau comparatif des RCP en annexe) :

- Ajout du triangle noir inversé pour notifier de la surveillance renforcée du produit par l'EMA ;
- « 4.1 Indications thérapeutiques » : précision de l'âge de la population concernée « chez l'enfant et l'adolescent âgés de 2 à 18 ans » ;
- « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de la mention « (pouvant conduire à une nécrose avasculaire) » à l'effet indésirable épiphysiolyse fémorale supérieure ;
- « 4.8 Effets indésirables » : ajout de l'effet indésirable « alopécie ».

A la demande de l'EMA, les effets indésirables suivants font l'objet d'une surveillance renforcée et d'un suivi particulier de pharmacovigilance : n vus mélanocytaire, syndrome de n vus dysplasique, rétinopathie proliférative, néoplasie thyroïdienne, endocardite, hypertrophie ventriculaire, perte de connaissance, néphrite auto-immune, clonus, hypertrophie des végétations, perte d'efficacité et utilisation hors AMM.

La FDA a demandé le suivi particulier des cas de :  piphysiolyse de la tête fémorale, nécrose avasculaire de la hanche, hypothyroïdie, survenue ou progression de tumeur cutanée, alopécie ou modification de la chevelure, hydrocèle, gynecomastie, rétinopathie, trouble de la vision et hypertrophie au site d'injection.

## 8.2.4 Plan de gestion des risques

Les risques importants, identifiés ou potentiels, suivis dans le cadre du PGR européen associé à l'AMM d'INCRELEX sont :

<b>Risques importants identifiés</b>	Hypoglycémie Lipohypertrophie au site d'injection Hypertension intracrânienne Hypersensibilité Hypertrophie des amygdales et événements indésirables associés
<b>Risques potentiels importants</b>	Néoplasie Immunogénicité Cardiomégalie Scoliose Epiphysiolyse fémorale supérieure Usage hors AMM
<b>Informations manquantes</b>	Chez les enfants de moins de 2 ans Lors de la grossesse et de l'allaitement Chez l'insuffisant cardiaque Chez l'insuffisant hépatique Chez l'insuffisant rénal

## 08.3 Données de prescription

D'après les données de ventes GERS pour 2016, 5 boîtes d'INCRELEX ont été vendues à l'hôpital et 1 877 en ville, soit un total de 1 882 boîtes vendues en France.

## 08.4 Résumé & discussion

Les nouvelles 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 de suivi (1419) et de deux études observationnelles (UE-IGFD et US-IGFD).

L'étude de suivi en ouvert a inclus 92 patients traités par INCRELEX pendant une durée moyenne de 6 ans. Avant traitement, les patients étaient âgés en moyenne de 7 ans et avaient une taille moyenne de -6,9 SDS [-12 à -2,8] (retard de croissance plus sévère que celui défini par l'indication de l'AMM, à savoir  $SDS \leq 3$ ). Au total, 57 patients (62%) ont arrêté le traitement avant d'atteindre la taille adulte, principalement car ils ont été perdus de vue ( $n=30$ ) ou ils ont changé de traitement ( $n=14$ ).

Les données de suivi à 8 ans étaient disponibles pour seulement 19 patients.

Chez les 81 patients naïfs et traité au moins un an, la vitesse de croissance moyenne est passée de 2,6 cm/an (-3,4 SDS) avant traitement à 8,0 cm/an (1,7 SDS) durant la 1<sup>ère</sup> année de traitement, soit une différence de 5,4 cm/an (+5,2 SDS ;  $IC_{95\%}$  [4,8 ; 6,0]). Cette vitesse a été similaire chez tous les patients indépendamment de la sévérité de l'IGFD primaire (taille de -12 à -3 SDS). La vitesse de croissance entre la 2<sup>ème</sup> et la 8<sup>ème</sup> année de traitement est restée supérieure à celle avant traitement avec une moyenne de 5 cm/an. Une amélioration de la taille a également été observée pendant les 8 ans de traitement, avec un gain moyen compris entre +0,8 SDS et +1,8 SDS.

Chez les 16 patients naïfs atteints d'un déficit en IGF-1 (indication de l'AMM) et ayant atteints une taille considérée comme définitive, la taille adulte moyenne a été de 140,6 cm [112,0 à 164,4], soit un SDS moyen de -4,25 [-7,8 à -1,5], avec un gain de taille supérieur à 10 cm pour 11 patients.

Une grande variabilité de la réponse au traitement a été observée d'un patient à l'autre, avec des impacts très variables sur la taille adulte. Ce point est mis en évidence dans le RCP qui stipule que le traitement devra être réévalué si après un an les patients restent insensibles au traitement.

La dose de 120 µg/kg, 2 fois par jour par voie sous-cutanée a généralement été associée à une meilleure croissance.

Concernant l'étude observationnelle EU-IFGD, 215 patients avaient été inclus en mai 2015 (dont 42 patients en France) et traités en moyenne pendant 2,8 ans. Parmi eux, 86% étaient atteints d'un déficit primaire sévère en IGF-1 (indication de l'AMM) et seuls 33 patients (14%) avaient été suivis jusqu'à l'atteinte de la taille adulte. Près d'un tiers des patients avait arrêté le traitement avant d'atteindre de la taille adulte, principalement pour cause d'inefficacité ou décision du patient/parent (indépendamment de la survenue d'un effet indésirable).

Chez les 119 patients pré-pubères naïfs de traitement, la vitesse de croissance moyenne a été de 7,22 cm/an pendant la 1<sup>ère</sup> année de traitement (n=90), de 6,23 cm/an pendant la 2<sup>ème</sup> année (n=68) et de 5,80 cm/an pendant la 3<sup>ème</sup> année (n=52). Chez les patients atteints de syndrome de Laron (forme très sévère caractérisée par une anomalie du récepteur à la GH), la vitesse de croissance a été de 7,07 cm/an pendant la 1<sup>ère</sup> année de traitement et la différence moyenne de la taille avant/après 3 ans de traitement a été de 17,1 cm [1,8 à 26,0]. Une grande variabilité de la réponse au traitement a également été observée.

Les nouvelles données de tolérance confirment le profil de tolérance d'INCRELEX, marqué par une fréquence importante des effets indésirables et particulièrement des hypoglycémies, lipohypertrophies au site d'injection, hypertrophies des amygdales, céphalées et des troubles auriculaires et auditifs.

Aucune conséquence sur les paramètres d'efficacité et de tolérance n'a été observée chez les patients ayant développés des anticorps anti-IGF-1.

Par ailleurs, les nouvelles données disponibles ne permettent pas de lever les incertitudes concernant le potentiel effet cancérogène d'INCRELEX, identifié sur la base des données précliniques et de pharmacovigilance.

## Discussion

Les nouvelles données disponibles confirment l'efficacité d'INCRELEX en termes d'accélération de la vitesse de croissance chez les patients atteints d'un déficit en IGF-1 primaire sévère. La pertinence clinique de ces résultats est cependant difficile à apprécier compte tenu du faible nombre de patients ayant atteint une taille adulte et de la grande variabilité d'effet d'un patient à l'autre avec un effet qui semble diminuer au cours du temps. Il est à noter que le laboratoire n'a pas discuté le nombre important de perdus de vue de ces études.

Malgré les nouvelles données disponibles et compte tenu de :

- l'insuffisance de la qualité de la démonstration de l'effet sur la taille adulte,
- la fréquence des effets indésirables, notamment des hypoglycémies et
- l'absence de données de qualité de vie,

l'impact d'INCRELEX sur la morbidité ou sur la qualité de vie reste insuffisamment démontré.

## 08.5 Programme d'études

**Une étude de suivi (prévue au PGR)** est actuellement en cours afin d'évaluer la sécurité à long terme chez 100 patients de l'étude observationnelle EU-IGFD traités au moins 3 ans par INCRELEX et suivis pendant 5 ans après l'arrêt du traitement, qu'ils aient ou non atteint une taille adulte. Les données de cette étude seront évaluées tous les deux ans par l'EMA. Le rapport final est attendu pour 2023.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE<sup>5,18</sup>

---

La prise en charge des enfants et adolescents présentant une forme sévère de déficit primaire en IGF-1, caractérisée par un retard statural (SDS de la taille  $\leq -3$ ) et un déficit en IGF-1 (taux d'IGF-1  $< 2,5^{\text{ème}}$  centile) associé à une production normale de GH endogène, repose sur le traitement par INCRELEX (injections biquotidiennes sous-cutanées), seul traitement disponible à base d'IGF-1 recombinant humain.

Il est à noter que les hormones de croissance ne sont pas indiquées dans le traitement des déficits primaires sévères en IGF-1, pour lesquels la GH est en suffisance.

### **Place d'INCRELEX dans la stratégie thérapeutique**

INCRELEX est le seul traitement disponible dans le traitement du déficit primaire sévère en IGF-1.

---

<sup>18</sup> 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.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 010.1 Service Médical Rendu

► Le retard de croissance lié à un déficit primaire 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.

► INCRELEX est un traitement de première intention dans la prise en charge des patients atteints de déficit primaire sévère en IGF-1.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Intérêt en termes de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : INCRELEX n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge des retards de croissance liés à un déficit primaire sévère en IGF-1.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INCRELEX est important chez l'enfant et l'adolescent présentant un déficit primaire sévère en IGF-1, défini par un SDS de la taille  $\leq -3$ , un taux d'IGF-1  $< 2,5^{\text{ème}}$  centile et un taux de GH suffisant.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

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

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- l'effet d'INCRELEX sur la croissance malgré la faible qualité de la démonstration et la grande variabilité d'effet d'un patient à l'autre,
- la fréquence des effets indésirables, notamment des hypoglycémies,
- l'absence de données sur la qualité de vie,
- l'absence d'alternative thérapeutique,

la Commission considère qu'INCRELEX apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des retards de croissance liés à un déficit primaire sévère en IGF-1.

## 010.3 Population cible

La population cible d'INCRELEX correspond aux enfants et adolescents de 2 à 18 ans présentant un retard de croissance dû à un déficit primaire sévère en IGF-1 (IGFD primaire) lorsqu'il est caractérisé par l'association :

- d'une taille  $\leq -3$  SDS pour l'âge et le sexe,
- d'un taux de d'IGF-1 inférieur au 2,5<sup>ème</sup> centile pour l'âge et le sexe,
- d'un taux normal en GH (absence de réponse déficitaire à l'épreuve de sécrétion de GH) ;
- de 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.

**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 à une centaine de patients au maximum en France.**

## 010.4 Recommandations de la Commission

### ► Conditionnement

La Commission signale que le conditionnement (un flacon multi-doses sans dispositif d'administration adapté nécessitant une conversion mg en mL) favorise le risque d'erreur médicamenteuse et de surdosage pouvant conduire à des hypoglycémies. Un conditionnement avec dispositif d'administration gradué en mg diminuerait ce risque.

Par ailleurs, la Commission regrette la présence d'alcool benzylique dans ce médicament à usage pédiatrique.

### ► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission de la Transparence souhaite que cette spécialité conserve le statut de médicament d'exception.

Elle recommande que la prescription soit réservée aux centres de référence ou de compétences.

# ANNEXE

**Tableau 11. Taille proche de la taille adulte chez les patients naïfs ayant achevé leur traitement (n=21) et comparaison à des données historiques**

Patient	10-901	18-004*	18-010*	10-908*	10-909	10-928	10-950*	18-006	18-011	10-915	10-906*	18-012*	18-003*	18-001	18-002	18-014*	18-013*	10-904	10-905	18-008	18-009
Pathologie	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	GHGD	GHGD	GHGD	GHGD	GHGD
Sexe	M	F	F	M	F	F	M	F	M	M	M	M	M	M	M	F	M	F	F	M	F
Age au début du traitement (ans)	9,7	5,0	15,2	2,3	3,1	9,1	15,2	2,0	4,2	9,8	2,6	2,3	1,7	5,7	13,5	12,2	13,0	8,2	8,2	9,9	2,6
Durée de traitement (ans)	7,7	12,5	5,4	15,1	14,5	6,3	3,6	14,3	13,5	7,1	19,4	16,5	16,9	11,6	13,7	5,2	8,4	6,6	6,6	10,7	13,2
Age chronologique à la taille adulte (ans)	17,4	17,5	20,6	17,4	17,7	15,4	18,8	16,4	17,7	17,0	22,0	18,8	18,6	17,4	27,2	17,4	21,4	14,8	14,8	20,6	15,8
Âge osseux (à la taille adulte)	15,6	17,0	15,0	17,0	17,0	14,9	17,0	15,8	18,0	17,3	18,0	17,5	18,0	16,3	18,0	15,5	17,0	14,5	13,5	17,0	15,3
Taille avant traitement (cm)	111,2	92,7	86,1	64,0	69,3	102,7	133,1	61,3	70,2	107,8	69,9	69,1	65,1	83,3	97,8	125,4	99,4	85,1	92,7	80,9	68,2
Taille adulte mesurée (cm)	164,4	152,1	112,0	124,7	136,5	137,6	146,4	137,6	124,0	153,0	163,0	139,1	140,9	134,2	138,0	146,2	142,0	121,2	120,8	114,4	128,8
Changement de taille mesuré pendant le traitement (cm)	53,1	59,4	25,9	60,7	67,2	34,9	13,3	76,3	53,8	45,2	93,1	70,0	75,8	50,9	40,2	20,7	42,6	36,1	28,1	33,5	60,7
Changement de taille (cm) estimé pour l'âge et le sexe	30	44	3	54	52	23	11	56	48	28	58	57	60	42	20	12	24	25	25	34	53

Patient	10-901	18-004*	18-010*	10-908*	10-909	10-928	10-950*	18-006	18-011	10-915	10-906*	18-012*	18-003*	18-001	18-002	18-014*	18-013*	10-904	10-905	18-008	18-009	
sans traitement <sup>19</sup>																						
Différence (cm) entre le changement de taille observé sous traitement et celui estimé sans traitement <sup>19</sup>	23	15	23	7	15	11	2	20	6	17	35	13	16	9	20	9	19	11	3	0	7	
Taille initiale (SDS)	-4,2	-3,4	-12,1	-7,7	-6,9	-5,5	-4,2	-6,9	-7,9	-4,9	-6,6	-5,9	-6,1	-6,0	-7,4	-3,6	-7,5	-9,1	-7,2	-9,9	-6,1	
Dernière taille mesurée (SDS)	-1,5	-1,7	-7,8	-6,5	-4,1	-3,8	-4,1	-3,9	-6,7	-2,9	-1,9	-5,1	-4,8	-5,3	-5,3	-2,6	-4,8	-6,3	-6,4	-8,5	-5,2	
Différence (SDS) entre la taille finale et initiale	+2,7	+1,7	+4,3	+1,2	+2,8	+1,6	+0,1	+3,0	+1,2	+2,0	+4,7	+0,8	+1,3	+0,7	+2,1	+1,0	+2,7	+2,8	+0,8	+1,4	+0,9	
Vitesse de croissance (cm/an)	10,3	7,4	7,9	9,5	9,4	10,6	7,8	12,8	3,8	7,6	8,8	5,4	5,8	6,4	5,5	6,8	8,4	8,8	5,8	2,4	4,5	
Année 1	7,9	5,4	7,7	5,6	6,4	6,1	3,4	5,3	6,0	5,6	4,6	5,8	4,7	4,4	6,5	6,6	7,1	6,2	3,6	4,5	4,8	
Année 2	6,7	7,6	4,0	5,0	2,2	7,4	1,5	5,5	6,3	7,0	6,3	5,3	5,5	2,9	5,8	4,4	5,2	5,7	3,2	3,2	4,5	
Année 3	5,6	6,6	3,2	2,0	2,5	5,2	--	4,4	4,0	6,6	7,2	3,9	5,0	2,8	6,2	1,9	5,2	6,2	5,0	3,0	5,1	
Année 4	6,2	8,3	2,4	4,1	3,5	3,0	--	6,0	3,8	7,7	6,8	3,4	5,6	2,1	4,6	1,2	5,0	4,9	5,0	2,9	4,9	
Année 5	6,7	8,5	--	4,4	4,8	2,7	--	6,5	3,8	6,6	7,1	3,6	4,9	4,1	4,3	--	4,8	3,0	3,4	2,9	5,1	
Année 6	7,2	6,2	--	2,4	6,2	--	--	5,6	3,6	3,6	6,4	4,6	3,4	4,9	2,3	--	3,7	--	--	3,4	5,4	
Année 7	--	3,8	--	3,1	6,5	--	--	4,5	4,6	--	5,6	3,4	5,8	5,7	0,7	--	2,6	--	--	4,7	5,1	
Année 8	--	1,8	--	4,8	5,1	--	--	4,2	5,1	--	5,3	4,5	5,0	7,4	0,7	--	--	--	--	3,2	3,5	
Année 9	--	2,0	--	4,2	5,8	--	--	5,4	6,0	--	5,9	5,0	4,5	6,3	0,7	--	--	--	--	1,9	3,6	
Année 10	--	0,7	--	5,5	6,6	--	--	5,2	4,6	--	5,6	5,9	3,0	2,4	0,7	--	--	--	--	--	4,8	
Année 11	--	0,7	--	4,1	5,1	--	--	5,3	1,8	--	5,3	5,8	4,3	--	0,7	--	--	--	--	--	5,3	
Année 12	--	--	--	4,4	2,8	--	--	3,9	0,4	--	4,8	5,4	4,1	--	0,7	--	--	--	--	--	3,3	
Année 13	--	--	--	0,9	0,4	--	--	1,1	--	--	3,5	3,7	4,0	--	--	--	--	--	--	--	--	
Année 14	--	--	--	0,8	--	--	--	--	--	--	3,7	2,8	5,2	--	--	--	--	--	--	--	--	
Année 15	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	3,3	1,3	4,0	--	--	--	--	--	--	--	--	
Année 16	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	2,3	--	1,2	--	--	--	--	--	--	--	--	
Année 17	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	

\* patients aussi traités par la leuproréline ; IGFDP : déficit primaire sévère en IGF-I (indication AMM européenne) ; GHGD : délétion du gène de la GH (indication thérapeutique non enregistrée en Europe)

■ : nouveaux patients par rapport au tableau de l'avis de juin 2011 (3 patients) ; ■ : données mises à jour (3 patients)

<sup>19</sup> Laron Z, Lilos P, Klinger B. Growth curves for Laron syndrome. Arch Dis Child. 1993 Jun;68(6):768-70.