



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

22 juin 2011

**INCRELEX 10 mg/ml, solution injectable**  
**Boîte de 1 flacon de 4 ml, code CIP : 381 467-7**

**Laboratoires IPSEN Pharma**

Mécasermine

Code ATC : H01AC03 (somatropine et agonistes)

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 l'examen : Réévaluation au regard des nouvelles données disponibles conformément à la demande de la Commission de la Transparence mentionnée dans l'avis d'inscription en date du 05/12/2007.

## 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<sup>ème</sup> 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 contention 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

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. RAPPEL DES CONCLUSIONS DES EVALUATIONS PRECEDENTES

Avis d'inscription du 5 décembre 2007

SMR : Le service médical rendu par cette spécialité est important

ASMR : 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. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

*Lors de son avis du 5 décembre 2007, la Commission a précisé qu'elle souhaitait réévaluer chaque année cette spécialité au regard des nouvelles données disponibles. Un premier dépôt des données a été effectué en septembre 2009 ; les nouvelles données fournies par le laboratoire à cette époque étaient trop parcellaires pour permettre de réévaluer cette spécialité. La soumission de l'ensemble des données disponibles alors été demandée au laboratoire.*

### 4.1. Rappel des données disponibles lors de l'inscription (5 décembre 2007)

« 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 75 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 (164,4 cm, 150,2 cm, 112 cm, 142 cm, 121,2 cm et 120,8 cm).

Dans ces études, les patients avaient, avant traitement, une vitesse de croissance lente (vitesse de  $-3,3 \text{ DS} \pm 1,7$ ) et une taille moyenne de  $-6,7 \pm 1,8 \text{ SDS}$ , avec un retard 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. »

## 4.2. Analyse des nouvelles données disponibles

### 4.2.1. Etude 1419 (cf. Tableau 1 en annexe)

Cette étude de suivi est toujours en cours. Depuis 2007, 16 nouveaux patients naïfs de traitement ont été inclus ce qui porte à 91 le nombre total de patients inclus. Après deux ans de suivi supplémentaire, la taille adulte est connue pour 23 de ces 91 patients:

- La taille adulte atteinte par 13 patients avec déficit en IGF-1 avec un déficit statural variable a été de : 164,4 cm (SDS -1,5), 152,1 cm (SDS -1,7), 112 cm (SDS -7,8), 124,7 cm (SDS -6,5), 136,6 cm (SDS -4,1), 137,6 cm (SDS -3,8), 146,4 cm (SDS -4,1), 137,6 cm (SDS -3,9), 124 cm (SDS -6,7), 153 cm (SDS -2,9), 162,5 cm (SDS -2), 139 cm (SDS -4,9), 140,9 cm (SDS -4,8).

A l'inclusion, l'âge moyen de ces patients était de 6,3 ans [2 ; 15,2] (8 patients  $\leq 5$  ans, 3 patients d'environ 9 ans et 2 patients de 15 ans). Le SDS moyen de la taille à l'inclusion était de -6,3 cm [-12,1 ; -3,4].

Chez ces 13 patients la taille adulte moyenne atteinte a été de 140,8 cm [112 ; 164,4], soit un SDS moyen de -4,2 [-7,8 ; -1,5] (analyse descriptive).

- La taille adulte atteinte chez 5 patients avec délétion du gène codant la GH (hors AMM) a été de : 142 cm (SDS -4,8), 121,2 cm (SDS -6,3), 120,8 cm (-6,4), 114,4 cm (SDS -8,5) et 128,8 cm (SDS -5,2).
- La taille adulte de 5 patients qui avaient été traités par une autre IGF-1 (IGF-1 Pharmacia) avant l'inclusion dans l'étude 1419, n'est pas disponible.

Les renseignements complémentaires relatifs aux durées de traitement, la taille initiale en cm et en SDS et la vitesse de croissance annuelle sont détaillés dans le tableau 1 joint en annexe.

En ce qui concerne les 68/91 autres patients, 58 ont quitté l'étude avant d'atteindre la taille adulte pour les raisons suivantes : mauvaise observance (n=4), perdus de vue (n=31), faible croissance (n=1), décision parentale (n=2), impossibilité d'administrer le médicament (n=6), changement de traitement pour un autre médicament commercialisé (n=14)<sup>1</sup>. Au total, **seuls 10/91 patients restent suivis** dans cette étude au 30 juin 2010.

---

<sup>1</sup> La Commission de la Transparence s'étonne de constater dans cette pathologie très rare, 1/3 des patients soient perdus de vue et que malgré le statut de médicament orphelin, les patients aient pu bénéficier d'un « autre traitement commercialisé ».

En ce qui concerne les 31 perdus de vue, à la demande réitérée de la Commission de la transparence, le laboratoire a fourni les dernières données de taille disponibles<sup>2</sup> (cf. Tableau 3 en annexe). Parmi eux, 27 ont atteints des tailles  $\leq -3$  SDS dont 21 sont  $< -5$  SDS. Seul 1 patient a atteint une taille  $> -2$  SDS.

Les données relatives au sous-groupe de 17 patients avec un IGFD primaire et une taille comprise entre  $-3$  et  $-5$  SDS sont reprises dans le tableau 4 (cf. annexe) : 7 patients avaient une taille comprise entre  $-3$  et  $-4$  SDS et seul 10 avaient une taille  $\leq -4$  SDS. Parmi ces 10 patients avec une taille  $\leq -4$  SDS, la taille atteinte a été :

- $> -3$  SDS chez 5/10 patients.
- comprise entre  $-3$  et  $-4$  SDS chez 3/10 patients,
- $< -4$  SDS chez 2/10 patients.

Chez ces patients, la réponse a été fortement liée à l'âge ; une relation entre le jeune âge en début de traitement et une réponse favorable semble démontrée.

#### 4.2.2. Etudes MS 301 et MS 308

Le laboratoire a fait état de deux études réalisées chez des enfants pré-pubères présentant un déficit en IGF-1 primaire non sévère (taille  $\leq -2$  SDS) ; ces patients ne correspondant pas à l'indication validée par l'AMM d'INCRELEX (déficit en IGF-1 sévère défini dans l'AMM<sup>3</sup> par un SDS  $\leq -3$ ), les résultats de ces études ne seront pas présentés dans cet avis.

#### 4.2.3. Etudes observationnelles

**Etude américaine MS 305** : "INCRELEX Growth Forum database – IGFD Registry : a patient Registry for monitoring long-term safety and efficacy of Increlex".

Cette étude de phase IV de suivi en ouvert conduite aux US avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'INCRELEX chez des enfants et adolescents avec déficit en IGF-1 sévère ou avec retard de croissance avec délétion du gène de la GH et des anticorps anti-GH (indication non validée en France).

Au 31 juillet 2008, 461 patients ont été inclus et un rapport intermédiaire, relatif à la tolérance, a été établi en décembre 2008 sur la base des données disponibles. Au total 365 patients ont été inclus dans cette analyse intermédiaire.

Avant le traitement, l'âge moyen des patients était de 11 ans, la taille moyenne de  $-2,5$  SDS, le taux d'IGF-1 moyen de  $-1,8$  SDS et 80% des patients présentaient un déficit en IGF-1.

Chez les patients analysés, les événements indésirables les plus fréquents ont été les hypoglycémies (6,8%) et les céphalées (4,7%) ; ces événements sont conformes à ceux décrits dans le RCP. Un événement indésirable sévère (dépression majeure) a été rapporté chez un patient de 15 ans, 2 mois après l'instauration du traitement.

Aucune donnée d'efficacité n'est disponible dans ce rapport intermédiaire ; les premiers patients de cette étude devraient atteindre une taille proche de la taille adulte en 2016.

**Etude observationnelle européenne** : "European INCRELEX Growth Forum database – A European subject Registry long-term safety and efficacy monitoring of Increlex. EU-IGFD". (cf. tableau 2 en annexe)

Cette étude de suivi en ouvert avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'INCRELEX chez des enfants et adolescents européens.

Les données recueillies dans ce registre sont les suivantes :

- caractéristiques des patients traités par INCRELEX,
- doses d'INCRELEX en début de traitement et évolution de celles-ci,

---

<sup>2</sup> Les tailles reprises dans le tableau correspondent aux dernières tailles disponibles pour les patients ; tous n'ayant pas atteint une taille adulte.

<sup>3</sup> Les déficits très sévères sont définis par des SDS de la taille  $\leq -6$ .

- efficacité d'INCRELEX évaluée notamment sur les paramètres suivants, : taille, poids, âge pubertaire, taille adulte finale,
- traitements concomitants administrés,
- événements indésirables sévères incluant tous types de cancer,
- tous types d'événements indésirables liés au traitement,
- toutes les anomalies des tests biologiques.

Deux analyses secondaires ont été ajoutées par amendements en janvier 2008 et février 2009 :

- impact du traitement par INCRELEX sur la qualité de vie (en France uniquement),
- recueil de la taille adulte prédite et de la taille réellement atteinte.

Cette étude a démarré en 2009 ; seuls 19/42 patients estimés traités par INCRELEX en France ont été inclus dans ce registre au 31 octobre 2010 (les données intermédiaires relatives à ces patients sont présentés à titre indicatif dans le tableau 2 de l'annexe).

#### 4.2.4. Données de tolérance

Selon le RCP, les données de tolérance recueillies lors des essais cliniques portent sur 76 patients atteints d'IGFD primaire sévère et traités pour une durée moyenne de 4,4 années, soit 321 patients-années.

Les événements indésirables les plus fréquents (> 10%) sont :

- hypoglycémies (n=36, 47%) dont 4 convulsions,
- hypertrophie amygdalienne (n=12, 16%),
- ronflements (n=17, 22%),
- hypoacousie (n=15, 20%),
- céphalée (n=14, 18%)
- lipohypertrophie au site d'injection (n=24, 32%),
- hypertrophie du thymus.

Le laboratoire a fourni des données de tolérance récentes<sup>4</sup>.

Dans le rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) du 01/09/2008 au 28/02/2009, 4 effets indésirables graves ont été rapportés : hémorragie vitréenne, hypoglycémie, choc hypoglycémique et céphalée et 40 effets non graves inattendus ont été observés. Ces données n'ont pas donné lieu à une remise en question du profil de tolérance d'INCRELEX.

Dans le rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) du 01/03/2009 au 31/08/2009, 75 effets indésirables graves et/ou inattendus ont été observés. Ce PSUR comprenait une analyse cumulative des réactions d'hypersensibilités systémiques et locales ; prenant en compte les données de ce PSUR, le RCP d'INCRELEX a été mis à jour (rubrique 4.4 et 4.8) en incluant les événements d'hypersensibilités systémiques et les réactions allergiques locales.

### **3.2. Conclusions**

Dans l'avis d'inscription d'INCRELEX en date du 5 décembre 2007, les données d'efficacité et de tolérance dans le traitement des retards de croissance chez l'enfant et l'adolescent avec un IGFD primaire, étaient issues d'une étude en double-aveugle (F0375g), de trois études en ouvert (F0206s, F0671g et F0632g) et d'une étude de suivi (1419).

Les résultats de ces études ont permis de constater une amélioration de la vitesse de croissance annuelle avec des impacts très variables sur les tailles définitives. 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 hétérogène d'une étude à l'autre .

---

<sup>4</sup> Deux PSUR couvrant la période du 01/09/2008 au 31/08/2009

L'étude de suivi (1419) est toujours en cours. Depuis 2007, 16 nouveaux patients naïfs de traitement ont été inclus ce qui porte à 91 le nombre total de patients inclus. Après deux ans de suivi supplémentaire, la taille adulte a été atteinte par 23/91 patients inclus :

- 13 patients avec déficit en IGF-1 avec un retard statural variable compris entre -1,5 à -6,7 SDS): à l'inclusion, l'âge moyen de ces patients était de 6,3 ans [2 ; 15,2] (8 patients  $\leq$  5 ans, 3 patients d'environ 9 ans et 2 patients de 15 ans). Chez ces 13 patients la taille adulte moyenne atteinte a été de 140,8 cm [112 ; 164,4], soit un SDS moyen de -4,2 [-7,8 ; -1,5] (analyse descriptive)
- 5 patients avec délétion du gène codant la GH (hors AMM) : 142 cm (SDS -4,8), 121,2 cm (SDS -6,3), 120,8 cm (-6,4), 114,4 cm (SDS -8,5) et 128,8 cm (SDS -5,2).
- 5 patients, qui avaient été traités par une autre spécialité à base d'IGF-1 avant l'inclusion dans l'étude 1419, pour lesquels aucune donnée n'est disponible.

Sur les 68/91 autres patients, 58 ont quitté l'étude avant d'atteindre la taille adulte pour les raisons suivantes : mauvaise observance (n=4), perdus de vue (n=31), faible croissance (n=1), décision parentale (n=2), impossibilité d'administrer le médicament (n=6), changement de traitement patients pour un autre médicament commercialisé (n=14). Au total, 10/91 patients sont encore suivis dans cette étude au 30 juin 2010.

En ce qui concerne les 31 perdus de vue, à la demande réitérée de la Commission de la transparence, le laboratoire a fourni les dernières données de taille disponibles<sup>5</sup> (cf. Tableau 3 en annexe). Parmi eux, 27 ont atteints des tailles  $\leq$  -3 SDS dont 21 sont  $<$ -5 SDS. Seul 1 patient a atteint une taille  $>$ - 2 SDS.

Dans l'étude 1419, les données relatives au sous-groupe de 17 patients avec un IGFD primaire et une taille comprise entre -3 et -5 SDS sont reprises dans le tableau 4 (cf. annexe) : 7 patients avaient une taille comprise entre -3 et -4 SDS et seul 10 avaient une taille  $\leq$  -4 SDS. Parmi ces 10 patients avec une taille  $\leq$  -4 SDS, la taille atteinte a été :

- $>$  -3 SDS chez 5/10 patients.
- comprise entre -3 et -4 SDS chez 3/10 patients,
- $<$ -4 SDS chez 2/10 patients.

Chez ces patients, la réponse a été fortement liée à l'âge ; une relation entre le jeune âge en début de traitement et une réponse favorable semble démontrée.

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

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. Des manifestations d'hypersensibilités 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. Il subsiste une incertitude concernant le maintien de l'efficacité à long terme.

L'évaluation 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 ; injustifié dans la mesure où ces patients sont atteints d'une maladie très rare nécessitant par définition un suivi attentif. Par ailleurs, la commission souligne le délai qui lui a fallu pour obtenir les données relatives aux dernières tailles disponibles ou aux tailles adultes pour l'ensemble des patients traités par INCRELEX au cours de ces études (notamment les

---

5 Les tailles reprises dans le tableau correspondent aux dernières tailles disponibles pour les patients ; tous n'ayant pas atteint une taille adulte.

patients avec changement pour un autre traitement et les perdus de vue de l'étude 1419...) qui n'avaient pas été initialement fournies.

## 5. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 5.1. Réévaluation du 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.

Dans l'ensemble des études fournies par le laboratoire, les patients avaient une vitesse de croissance de  $-3,3$  DS  $\pm 1,7$  et un retard de croissance moyen très sévère avant traitement de  $-6,7 \pm 1,8$  SDS. Au regard des données disponibles, le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est 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  $\geq -4,0$ ) pour l'âge et le sexe, des taux de GH normaux ou élevés.

Chez les patients avec des retards staturaux moins sévères ( $-3 < \text{SDS de la taille} < -4$ ), compte-tenu des données disponibles, le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité chez ces patients est faible.

#### 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 (données sur la taille adulte disponibles pour 17 patients seulement) 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. Cet impact serait au mieux faible.

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.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour Increlex dans cette indication.

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

Le service médical rendu par cette spécialité :

- **reste 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,
- **est 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 et de l'incertitude de l'effet.

## 5.2. Réévaluation de l'amélioration du service médical rendu

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 autres traitement, perdus de vus...) 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 des ces patients.

## 5.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>6,7</sup>

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 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.

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 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 la mise sous traitement par INCRELEX.

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

---

6 Orphanet – septembre 2002.

7 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.

#### **5.4. Population cible<sup>8</sup>**

La population cible d'INCRELEX correspond aux enfants et adolescents (2 à 16 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 normal en GH (absence de réponse déficitaire à l'épreuve de sécrétion de GH)
- et 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'experts permettent d'estimer la population cible d'INCRELEX à une vingtaine de patients.

#### **5.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

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

La Commission de la Transparence attire néanmoins l'attention du CEPS sur l'insuffisance des données fournies par la firme en matière d'actualisation.

##### 5.5.1. Médicament d'exception :

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

##### 5.5.2. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

##### 5.5.3. Taux de remboursement : 100%

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.

---

<sup>8</sup> 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.

**Tableau 1 : Taille proche de la taille adulte chez les patients naïfs ayant achevé leur traitement (n=18) 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*	18-013*	10-904	10-905	18-008	18-009
Pathologie	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	F	F	M	F
Age au début du traitement (ans)	9,6	5,0	15,2	2,3	3,1	9,1	15,2	2,0	4,2	9,8	2,6	2,3	1,7	13,0	8,2	8,2	9,9	2,6
Durée de traitement (ans)	7,7	12,5	5,4	15,1	13,4	6,3	3,6	14,3	13,5	7,1	16,9	15,5	16,9	8,4	6,6	6,6	10,7	13,2
Âge chronologique à la taille adulte (ans)	17,4	17,5	20,6	17,4	16,5	15,4	18,8**	16,4	17,7	17,0	19,5	17,9	18,6	21,4	14,8	14,8	20,6	15,8
Âge osseux (à la taille adulte)	15,6	17,0	15,0	17,0	15,0	14,9	17,0	15,8	18,0	17,3	16,0	16,5	18,0	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	99,4	85,1	92,7	80,9	68,2
Taille adulte mesurée (cm)	164,4	152,1	112,0	124,7	136,6	137,6	146,4	137,6	124,0	153,0	162,5	139,0	140,9	142,0	121,2	120,8	114,4	128,8
Changement de taille mesuré PENDANT LE TRAITEMENT (cm)	53,2	59,4	25,9	60,7	67,3	34,9	13,3	76,3	53,8	45,2	92,6	69,8	75,8	42,6	36,1	28,1	33,5	60,7
Changement de taille (cm) estimé pour l'âge et le sexe SANS TRAITEMENT <sup>i</sup>	30	44	3	54	52	24	11	56	48	28	57	55	60	24	25	25	34	53
Différence (cm) entre le changement de taille observé sous traitement et celui estimé sans traitement <sup>ii</sup>	23	15	23	7	16	11	2	20	6	17	36	15	16	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	-7,5	-9,1	-7,2	-9,9	-6,1

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*	18-013*	10-904	10-905	18-008	18-009
Dernière taille mesurée (SDS)	-1,5	-1,7	-7,8	-6,5	-4,1	-3,8	-4,1	-3,9	-6,7	-2,9	-2,0	-4,9	-4,8	-4,8	-6,3	-6,4	-8,5	-5,2
Vitesse de croissance (cm/an)																		
Année 1	10,3	7,4	7,9	9,5	9,4	10,5	7,8	12,8	3,8	7,6	8,8	5,4	5,8	8,4	8,8	5,8	2,4	4,5
Année 2	7,8	5,4	7,7	5,6	6,3	6,1	3,4	5,3	6,0	5,5	4,6	5,8	4,7	7,1	6,2	3,6	4,5	4,8
Année 3	6,7	7,5	4,0	5,0	2,2	7,4	1,5	5,5	6,3	7,0	6,3	5,3	5,5	5,2	5,7	3,2	3,2	4,4
Année 4	5,6	6,5	3,2	2,0	2,5	5,2	--	4,4	3,9	6,6	7,2	3,9	5,0	5,2	6,2	5,0	3,0	5,0
Année 5	6,2	8,3	2,4	4,1	3,5	3,0	--	6,0	3,8	7,7	6,8	3,4	5,6	5,0	4,9	5,0	2,9	4,9
Année 6	6,7	8,5	--	4,4	4,8	2,7	--	6,5	3,8	6,6	7,1	3,6	4,9	4,8	3,0	3,4	2,9	5,1
Année 7	7,2	6,2	--	2,4	6,2	--	--	5,6	3,6	3,6	6,4	4,6	3,4	3,7	--	--	3,4	5,4
Année 8	--	3,8	--	3,0	6,5	--	--	4,5	4,6	--	5,6	3,4	5,8	2,6	--	--	4,7	5,1
Année 9	--	1,8	--	4,8	5,1	--	--	4,2	5,1	--	5,3	4,5	5,0	--	--	--	3,2	3,5
Année 10	--	2,0	--	4,2	5,8	--	--	5,4	6,0	--	5,9	5,0	4,5	--	--	--	1,9	3,6
Année 11	--	0,7	--	5,5	6,6	--	--	5,2	4,5	--	5,6	5,9	3,0	--	--	--	--	4,8
Année 12	--	0,7	--	4,1	5,1	--	--	5,3	1,8	--	5,3	5,8	4,3	--	--	--	--	5,3
Année 13	--	--	--	4,4	2,8	--	--	3,9	0,4	--	4,8	5,4	4,1	--	--	--	--	3,3
Année 14	--	--	--	0,9	--	--	--	1,1	--	--	3,5	3,7	4,0	--	--	--	--	--
Année 15	--	--	--	0,8	--	--	--	--	--	--	3,7	2,8	5,2	--	--	--	--	--
Année 16	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	3,3	--	4,0	--	--	--	--	--
Année 17	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	2,6	--	1,2	--	--	--	--	--

\* 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 déposé en juin 2009 (4 patients) ; ■ : données mises à jour (1 patient)

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

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

**Tableau 2 : Données intermédiaires des 19 patients français inclus dans l'étude observationnelle Eu-IGFD : avant traitement et suivi (à octobre 2010)**

Subject	FR011-001	FR012-001	FR012-002	FR012-003	FR012-004	FR012-005	FR013-001	FR013-003	FR014-001
Etiology	SPIGFD	SPIGFD	PIGFD	MORQUIO DISEASE	SPIGFD	SPIGFD	SPIGFD	SPIGFD	PIGFD + small for gestational age
Gender	F	M	F	M	M	M	F	F	F
Age at Increlex start	8.3	12.3	3.6	9.2	7.9	11.4	8.3	11.9	10.2
Tanner stage at enrollment	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Previous GH treatment									Yes
Duration (years) from beginning of treatment to last measured height							0.6	0.6	0.4
Chronological age (years) at last measured height							8.9	12.5	10.5
Estimated bone age (years) at last measured height	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Height at beginning of treatment (cm)	80.0	125.8	84.4	98.5	109.0	121.3	110.0	129.0	112.0
Last measured height(cm)		.	.	.	.	.	116.0	135.2	112.5
Change of height from beginning of treatment (cm)		.	.	.	.	.	6.0	6.2	0.5
SDS for height at baseline (beginning of treatment)	-9.4	-3.4	-3.7	-6.2	-3.1	-3.6	-3.2	-2.9	-4.5
SDS for last measured height		.	.	.	.	.	-2.6	-2.6	-4.7
Annualized height velocity (cm/year)									
Month 3									
Month 6									
Month 12									
Month 18									
Month 24									
Month 6 post treatment							10.2	9.7	2.9

SPIGFD : Severe Primary IGF-I Deficiency ; PIGFD : Primary IGF-I Deficiency; <sup>PT</sup> Post treatment

Subject	FR011-001	FR012-001	FR012-002	FR012-003	FR012-004	FR012-005	FR013-001	FR013-003	FR014-001
Etiology	SPIGFD	SPIGFD	PIGFD	MORQUIO DISEASE	SPIGFD	SPIGFD	SPIGFD	SPIGFD	PIGFD + small for gestational age
Gender	F	M	F	M	M	M	F	F	F
Age at Increlex start	8.3	12.3	3.6	9.2	7.9	11.4	8.3	11.9	10.2
Tanner stage at enrollment	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Previous GH treatment									Yes
Duration (years) from beginning of treatment to last measured height							0.6	0.6	0.4
Chronological age (years) at last measured height							8.9	12.5	10.5
Estimated bone age (years) at last measured height	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Height at beginning of treatment (cm)	80.0	125.8	84.4	98.5	109.0	121.3	110.0	129.0	112.0
Last measured height(cm)		.	.	.	.	.	116.0	135.2	112.5
Change of height from beginning of treatment (cm)		.	.	.	.	.	6.0	6.2	0.5
SDS for height at baseline (beginning of treatment)	-9.4	-3.4	-3.7	-6.2	-3.1	-3.6	-3.2	-2.9	-4.5
SDS for last measured height		.	.	.	.	.	-2.6	-2.6	-4.7
Annualized height velocity (cm/year)									
Month 3									
Month 6									
Month 12									
Month 18									
Month 24									
Month 6 post treatment							10.2	9.7	2.9

SPIGFD : Severe Primary IGF-I Deficiency ; PIGFD : Primary IGF-I Deficiency, <sup>PT</sup> Post treatment

**Tableau 3 : Dernières données disponibles pour les 31 patients perdus de vue de l'étude 1419 (1/2)**

Subject	10-938	10-907	10-903	10-911 *	10-920	10-927	10-929	10-930	10-931	10-932	10-933	10-934	10-935	10-936	10-937	10-939
Etiology	GH Antibo	GHGD **	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP
Gender	Female	Male	Male	Male	Female	Female	Female	Male	Female	Male						
Age (years) at beginning of treatment	6,5	6,1	11,0	14,8	5,8	4,9	2,2	6,3	6,0	3,3	13,6	9,2	6,2	3,4	3,0	12,1
Duration (years) from beginning of treatment to last measured height near-adult height	6,1	6,5	7,8	6,8	2,5	6,6	6,1	5,9	5,9	5,9	4,4	6,1	6,1	6,1	6,0	5,5
Chronological age (years) at last measured height	12,6	12,6	18,7	21,6	8,2	11,5	8,3	12,2	11,9	9,2	18,0	15,3	12,3	9,5	9,0	17,7
Estimated bone age (at last measured height, years)	12,0	12,6	15,6	14,3	6,0	11,4	8,6	9,7	12,4	9,4	15,4	14,0	12,8	8,3	8,5	14,3
Height at beginning of treatment (cm)	74,8	83,1	104,5	115,8	77,1	80,8	67,0	95,0	76,0	71,5	106,0	98,6	89,2	81,6	63,5	90,0
Last measured height (cm)	101,5	132,8	148,7	154,9	86,0	115,1	102,0	128,9	110,0	108,0	133,7	136,6	132,5	124,3	97,7	124,0
Change of height from beginning of treatment (cm)	26,7	49,7	44,2	39,1	8,9	34,3	35,0	33,9	34,0	36,5	27,7	38,0	43,3	42,7	34,2	34,0
Change in mean height (cm) estimated without treatment	27	24	27	15	11	29	27	21	21	19	16	23	22	20	27	21
Difference between height increase measured with treatment and height increase estimated without treatment (cm)	-0	26	17	24	-2	5	8	13	13	18	12	15	21	23	8	13
SDS for height at baseline (beginning of treatment)	-10,7	-6,4	-6,0	-5,5	-8,9	-6,4	-5,6	-4,3	-7,6	-7,6	-6,5	-6,3	-5,3	-4,4	-8,4	-9,2
SDS for last measured height	-7,0	-2,7	-3,8	-3,0	-8,9	-4,3	-5,2	-2,9	-5,7	-4,5	-5,6	-3,9	-2,5	-1,9	-6,5	-6,7

Height velocity (cm/year)																
Year 1	7,7	11,3	9,8	10,2	6,6	7,1	11,3	8,6	8,7	6,8	7,7	8,9	10,6	9,2	9,4	9,6
Year 2	4,6	8,2	7,2	7,8	1,3	5,8	6,3	4,9	6,6	5,9	4,8	5,0	7,0	6,6	6,0	3,9
Year 3	4,7	7,0	4,5	7,8		6,9	6,4	5,5	6,9	10,8	5,9	6,9	8,8	7,5	4,2	6,8
Year 4	3,8	7,7	5,2	4,2		2,9	4,6	5,2	4,5	4,2	6,9	6,4	5,3	5,6	4,3	5,4
Year 5	2,3	6,4	5,5	3,7		4,2	3,0	4,9	4,9	5,1		5,1	6,2	7,2	4,5	5,1
Year 6	3,7	6,3	5,0	2,5		4,8	3,6	5,5	3,5	4,6		5,1	5,1	6,1	5,9	
Year 7			3,6	3,4												
Year 8			4,2													
Year 9																
Year 10																
Year 11																
Year 12																
Year 13																
Year 14																
Year 15																
Year 16																
Year 17																

**Tableau 3 : Dernières données disponibles pour les 31 patients perdus de vue de l'étude 1419 (2/2)**

Subject	10-940	10-941	10-942	10-943	10-965	10-966	10-967	10-968	10-969	10-970	10-971	10-972	10-973	18-002	18-005
Etiology	IGFDP														
Gender	Male	Female	Male	Male	Male	Female	Female	Male	Female	Female	Female	Female	Female	Female	Male
Age (years) at beginning of treatment	10,6	3,2	1,7	11,3	4,5	6,7	3,0	3,3	4,8	3,8	5,9	4,7	4,5	13,5	4,6
Duration (years) from beginning of treatment to last measured height near-adult height	5,5	6,0	5,2	0,7	0,9	0,9	0,9	1,5	1,5	0,9	0,8	0,9	1,0	6,6	8,6
Chronological age (years) at last measured height	16,1	9,2	6,9	11,9	5,4	7,6	3,9	4,8	6,3	4,7	6,7	5,6	5,5	20,1	13,2
Estimated bone age (at last measured height, years)	12,8	9,2	6,1	4,2	2,9	5,9	3,9	3,0	3,5	2,4	4,8	2,1	3,5	13,0	7,0
Height at beginning of treatment (cm)	87,8	67,0	66,7	96,2	68,0	84,5	59,7	67,7	67,0	67,0	88,5	74,0	78,6	97,8	69,0
Last measured height (cm)	118,0	104,0	100,5	100,0	74,2	94,0	71,0	74,0	76,0	71,5	93,5	82,0	87,0	132,7	97,8
Change of height from beginning of treatment (cm)	30,2	37,0	33,8	3,8	6,2	9,5	11,3	6,3	9,0	4,5	5,0	8,0	8,5	34,9	28,8
Change in mean height (cm) estimated without treatment	22	27	18	3	3	4	4	5	7	4	3	4	4	20	30
Difference between height increase measured with treatment and height increase estimated without treatment (cm)	9	10	16	1	3	5	7	1	2	1	2	4	4	15	-1
SDS for height at baseline (beginning of treatment)	-8,7	-7,7	-5,5	-7,6	-8,3	-8,0	-9,6	-8,9	-10,5	-8,7	-5,8	-8,1	-6,4	-7,4	-8,1
SDS for last measured height	-6,2	-5,3	-3,9	-7,3	-7,4	-6,4	-7,6	-7,1	-10,0	-8,9	-5,5	-7,2	-5,7	-6,0	-7,7

Height velocity (cm/year)															
Year 1	6,8	6,4	9,2		6,9	10,5	12,7	3,2	4,9	5,0	6,4	9,2	8,3	5,5	5,4
Year 2	5,2	7,8	6,8											6,4	3,7
Year 3	4,7	6,9	6,5											5,8	2,8
Year 4	4,9	5,8	4,8											6,2	4,2
Year 5	4,3	4,8	5,8											4,6	2,9
Year 6		5,3												4,3	2,7
Year 7															2,7
Year 8															2,7
Year 9															
Year 10															
Year 11															
Year 12															
Year 13															
Year 14															
Year 15															
Year 16															
Year 17															

**Tableau 4 : Dernières relatives aux patients avec une taille comprise entre -3 et -5 SDS**

Patients	10-901	10-915	10-916	10-918	10-919	10-926	10-930	10-936	10-950 *	10-956 *	18-004 *	18-014 *	10-947	10-948 *	10-955	10-961 *	10-962 *
Étiologie	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP	IGFDP #	IGFDP #	IGFDP #	IGFDP #	IGFDP #
Sexe	M	M	M	F	F	F	M	M	M	M	F	F	F	F	M	M	M
Age (ans) au début du traitement	9,7	9,8	8,6	3,7	2,4	6,6	6,3	3,4	15,2	17,5	5,0	12,2	12,2	11,6	17,1	13,6	15,8
Durée (ans) du début du traitement à la dernière taille mesurée	7,7	7,1	5,1	4,8	4,8	5,6	5,9	6,1	3,6	0,7	12,5	4,3	4,7	5,2	0,5	3,3	3,3
Age chronologique (ans) à la dernière mesure de la taille	17,4	17,0	13,6	8,5	7,3	12,2	12,2	9,5	18,8	18,2	17,5	16,5	16,9	16,8	17,7	16,9	19,1
Age osseux (ans) estimé lors de ma dernière mesure de la taille	15,6	17,3	12,6	8,9	7,9	11,5	9,7	8,3	17,0	11,9	17,0	14,0	16,2	16,0	13,5	15,4	15,7
Taille au début du traitement(cm)	111,2	107,8	104,2	83,0	77,5	97,6	95,0	81,6	133,1	145,2	92,7	125,4	126,4	114,2	151,3	130,7	136,1
Dernière taille mesurée (cm)	164,4	153,0	135,0	118,1	117,0	130,9	128,9	124,3	146,4	151,7	152,1	145,8	134,0	130,7	154,6	147,6	154,3
Changement de taille au début du traitement (cm)	53,1	45,2	30,8	35,1	39,5	33,3	33,9	42,7	13,3	6,5	59,4	20,4	7,6	16,5	3,3	16,9	18,2
Changement de taille (cm) estimé sans traitement	30	28	19	22	22	25	21	20	11	2	44	11	12	14	1	13	9
Différence entre l'augmentation de la taille mesurée sous traitement et l'augmentation estimée sans traitement (cm)	23	17	12	14	18	9	13	23	2	5	15	9	-4	2	2	4	9
SDS de la taille avant traitement	-4,2	-4,9	-4,8	-3,9	-3,2	-4,5	-4,3	-4,4	-4,2	-4,0	-3,4	-3,6	-3,5	-4,5	-3,2	-3,6	-4,2
SDS de la dernière taille mesurée	-1,5	-2,9	-3,2	-2,2	-1,1	-2,9	-2,9	-1,9	-4,1	-3,3	-1,7	-2,6	-4,5	-5,0	-2,9	-3,5	-3,1
Statut	Taille proche de la taille adulte atteinte et sorti de l'étude	Taille proche de la taille adulte atteinte et sorti de l'étude	Sorti de l'étude avant d'atteindre une taille proche de la taille adulte	Sorti de l'étude avant d'atteindre une taille proche de la taille adulte	Sorti de l'étude avant d'atteindre une taille proche de la taille adulte	Sorti de l'étude avant d'atteindre une taille proche de la taille adulte	Sorti de l'étude avant d'atteindre une taille proche de la taille adulte	Sorti de l'étude avant d'atteindre une taille proche de la taille adulte	Taille proche de la taille adulte atteinte et sorti de l'étude	Sorti de l'étude avant d'atteindre une taille proche de la taille adulte	Taille proche de la taille adulte atteinte et sorti de l'étude	Encore inclus dans l'étude	Taille proche de la taille adulte atteinte et sorti de l'étude	Taille proche de la taille adulte atteinte et sorti de l'étude	Sorti de l'étude avant d'atteindre une taille proche de la taille adulte	Sorti de l'étude avant d'atteindre une taille proche de la taille adulte	Sorti de l'étude avant d'atteindre une taille proche de la taille adulte

Vitesse de croissance (cm/an)																	
Année 1																	
Année 2																	
Année 3	<b>10,3</b>	<b>7,6</b>	<b>9,4</b>	<b>9,5</b>	<b>8,8</b>	<b>6,9</b>	<b>8,6</b>	<b>9,2</b>	7,8		<b>7,4</b>	6,8	4,7	5,8		5,5	5,3
Année 4	<b>7,8</b>	<b>5,5</b>	<b>6,7</b>	<b>7,5</b>	<b>8,5</b>	<b>6,4</b>	<b>4,9</b>	<b>6,6</b>	3,4		<b>5,4</b>	6,6	0,5	2,3		5,1	6,8
Année 5	<b>6,7</b>	<b>7,0</b>	<b>4,0</b>	<b>6,4</b>	<b>8,3</b>	<b>4,7</b>	<b>5,5</b>	<b>7,5</b>	1,5		<b>7,5</b>	4,3	1,1	4,5		4,5	4,9
Année 6	<b>5,6</b>	<b>6,6</b>	<b>4,1</b>	<b>6,1</b>	<b>7,8</b>	<b>5,8</b>	<b>5,2</b>	<b>5,6</b>			<b>6,5</b>	1,9	0,8	2,4			
Année 7	<b>6,2</b>	<b>7,7</b>	<b>6,1</b>	<b>6,6</b>	<b>7,1</b>	<b>6,3</b>	<b>4,9</b>	<b>7,2</b>			<b>8,3</b>			1,5			
Année 8	<b>6,7</b>	<b>6,6</b>					<b>5,5</b>	<b>6,1</b>			<b>8,5</b>						
Année 9	<b>7,2</b>	<b>3,6</b>									<b>6,2</b>						
Année 10											<b>3,8</b>						
Année 11											<b>1,8</b>						
Année 12											<b>2,0</b>						
Année 13											<b>0,7</b>						
Année 14											<b>0,7</b>						
Année 15																	
Année 16																	
Année 17																	

Date : Juillet 2010

\* Patients traités par la leuproréline

# Patients précédemment traités par rhIGF-1

En gras : patients âgés de moins de 10 ans à l'instauration du traitement