

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

INCRELEX (mécasermine), somatropine

Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge des retards de croissance liés à un déficit primaire sévère en IGF-1

L'essentiel

- ▶ INCRELEX (IGF-1 recombinant humain) a l'AMM depuis 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.
- ▶ Son effet sur la croissance est variable et reste difficile à évaluer, compte tenu du faible nombre de données disponibles et de la grande variabilité d'effet d'un patient à l'autre.
- ▶ C'est le seul traitement disponible dans la prise en charge du déficit primaire sévère en IGF-1 dont l'intérêt doit être apprécié au regard de la fréquence de ses effets indésirables à court terme, notamment des hypoglycémies.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge des enfants et adolescents présentant une forme sévère de déficit primaire en IGF-1, caractérisée par un retard statural (taille ≤ -3 SDS) et un déficit en IGF-1 ($< 2,5^{\text{ème}}$ centile) associé à une production normale de GH endogène, repose sur un traitement par INCRELEX (injections biquotidiennes sous-cutanées).
- Les hormones de croissance ne sont pas indiquées dans le traitement des déficits primaires sévères en IGF-1, en l'absence de déficit en GH.

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

INCRELEX est le seul traitement disponible dans la prise en charge du déficit primaire sévère en IGF-1. Son utilisation doit être réévaluée régulièrement compte tenu de son profil de tolérance et du risque d'épuisement de son efficacité.

Données cliniques

- Les nouvelles données d'efficacité et de tolérance sont issues d'une étude de suivi en ouvert et d'une étude observationnelle.
- L'étude de suivi a inclus 92 patients traités par mécasermine pendant en moyenne 6 ans, seuls 19 patients ont été suivis jusqu'à la fin de l'étude (8 ans).
Chez les 81 patients naïfs et traités au moins un an par mécasermine, 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^{ère} année de traitement, soit une différence de 5,4 cm/an ($+5,2$ SDS ; IC95% [4,8 ; 6,0]). Elle est ensuite restée supérieure à la vitesse de croissance avant traitement avec une moyenne de 5 cm/an et un gain moyen de taille observé en fin de suivi 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 atteint 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 une grande variabilité d'un patient à l'autre.
- L'étude observationnelle a inclus 215 patients, majoritairement atteints d'un déficit primaire sévère en IGF-1 (indication de l'AMM), dont 33 ont été suivis jusqu'à l'atteinte de la taille adulte.
Chez les 119 patients pré-pubères naïfs de traitement, la vitesse de croissance moyenne a été de 7,22 cm/an pendant la 1^{ère} année de traitement (n=90), de 6,23 cm/an pendant la 2^{ème} année (n=68) et de 5,80 cm/an pendant la 3^{ème} année (n=52).

Chez les 30 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^{ère} 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].

- Ces données confirment l'efficacité de la mécasermine 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 définitive et de la grande variabilité de l'efficacité d'un patient à l'autre et sa diminution au cours du temps.
- Les effets indésirables sont fréquents, en particulier hypoglycémies, lipohypertrophies au site d'injection, hypertrophies des amygdales, céphalées et 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. Les nouvelles données ne permettent pas de lever les incertitudes concernant le potentiel effet cancérogène d'INCRELEX, identifié sur la base des données précliniques et de pharmacovigilance.

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en endocrinologie et maladies métaboliques.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par INCRELEX est important.
- INCRELEX apporte une amélioration du service médical rendu** (ASMR IV, mineure) dans la prise en charge des retards de croissance liés à un déficit primaire sévère en IGF-1.
- Avis favorable au maintien du remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 3 mai 2017 (CT-14709) disponible sur www.has-sante.fr

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

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