

## AVIS FINAL DU CCCEM SUR UN PRODUIT BIOLOGIQUE ULTÉRIEUR

### SOMATROPINE

(Omnitrope – Sandoz Canada Inc.)

**Indication : déficit en hormone de croissance chez l'adulte ou l'enfant**

#### **Avis**

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) est d'avis que les régimes d'assurance médicaments devraient couvrir Omnitrope selon les mêmes modalités que les autres produits de l'hormone de croissance.

Dans la formulation de son avis sur Omnitrope, le CCCEM a pris en considération ce qui suit :

#### ***Efficacité théorique ou efficacité clinique***

- Un essai clinique ouvert, contrôlé et randomisé démontre qu'Omnitrope est aussi efficace chez les enfants que Genotropin, biomédicament de référence dans l'évaluation d'Omnitrope par Santé Canada, qui n'est pas commercialisé au Canada. Bien que l'essai clinique comporte des limites, dont le bref suivi, le CCCEM estime qu'il évalue les paramètres appropriés avant de conclure qu'Omnitrope est de même efficacité que Genotropin.
- Il n'y a pas d'essais cliniques contrôlés et randomisés qui évaluent l'efficacité clinique d'Omnitrope chez l'adulte. La recherche documentaire méthodique du PCEM sur l'effet de l'hormone de croissance et sur les répercussions du déficit en hormone de croissance chez l'adulte a débouché sur la recension de cinq métaanalyses dont trois examinant des paramètres cliniques d'intérêt. Il y a peu de différences statistiquement significatives entre l'hormone de croissance et le placebo dans le comportement des aspects évalués, et l'importance clinique de ces différences est incertaine. Par conséquent, les essais cliniques ne renferment pas beaucoup de données probantes sur les effets bénéfiques cliniques de l'hormone de croissance recombinante que l'on pourrait appliquer à Omnitrope.

#### ***Effets néfastes (innocuité et tolérance)***

- Dans l'essai clinique ouvert, contrôlé et randomisé, les incidents indésirables graves sont du même ordre dans les groupes d'Omnitrope et de Genotropin. Les patients traités à l'aide d'Omnitrope sont plus nombreux à présenter des anticorps que les personnes à qui l'on a administré Genotropin. Des modifications au procédé et à l'emplacement de fabrication d'Omnitrope ont réglé ce problème selon toute apparence. Quoi qu'il en soit, les conséquences cliniques de la formation d'anticorps

sont inconnues. Rien d'autre n'indique que les effets néfastes d'Omnitrope sont différents de ceux de Genotropin.

## **Pharmacocinétique**

- La composition peptidique d'Omnitrope est identique à celle de l'hormone de croissance endogène. Santé Canada juge que les caractéristiques pharmacocinétiques d'Omnitrope chez l'adulte sont les mêmes que celles de Genotropin. Aucun essai clinique ne compare Omnitrope aux produits contenant de l'hormone de croissance présents sur le marché canadien du point de vue de la pharmacocinétique; le CCCEM ne peut donc pas se prononcer sur cet aspect d'Omnitrope comparativement aux produits commercialisés au Canada.

## **Produits comparateurs renfermant de l'hormone de croissance humaine**

- Le marché canadien compte trois autres hormones de croissance humaines recombinantes dans la même indication qu'Omnitrope. Les motifs du choix d'un produit de préférence à un autre ou du passage d'un produit à un autre peuvent être de nature pratique, une réaction à un site d'injection ou la capacité ou la disposition à reconstituer la poudre, par exemple. La présentation ou la forme, la concentration, le dispositif d'administration et la présence d'alcool benzylique à titre d'agent de conservation sont d'autres aspects pris en considération dans le choix de l'option thérapeutique par le patient et le médecin. Rien de probant ne décrit l'effet clinique du passage d'Omnitrope à une autre hormone de croissance.

## **Coût et rapport coût-efficacité**

- Chez l'enfant, Omnitrope est moins coûteux que d'autres somatropines; l'étendue des économies varie selon le poids de l'enfant.
- Chez l'adulte, Omnitrope est moins cher que d'autres somatropines à la dose initiale, mais il est plus dispendieux que Saizen et Nutropin à la dose maximale.

## **Contexte**

Omnitrope est le premier médicament de la catégorie des produits biologiques ultérieurs examiné par Santé Canada et le premier évalué par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) dans le cadre du projet pilote sur les produits biologiques ultérieurs. Le biomédicament est indiqué dans le traitement du déficit en hormone de croissance chez l'enfant ou chez l'adulte. Il s'agit d'une hormone de croissance humaine recombinante dont la chaîne d'acides aminés est identique à celle de l'hormone de croissance sécrétée par l'hypophyse.

La posologie pédiatrique recommandée par Santé Canada est de 0,025 à 0,035 mg le kg en une injection sous-cutanée quotidienne. La dose initiale recommandée chez l'adulte est de 0,15 à 0,3 mg par jour; la dose optimale est personnalisée, et elle peut aller jusqu'à 1,33 mg.

Bien que Santé Canada ait approuvé la commercialisation de la poudre et de la solution d'Omnitrope, seule la solution est présente sur le marché canadien. Les deux préparations d'Omnitrope sont équivalentes sur les plans pharmacocinétique et pharmacodynamique. La solution se présente en cartouches de 5 mg le 1,5 ml ou de 10 mg le 1,5 ml.

---

## **Programme commun d'évaluation des médicaments**

Les autres hormones de croissance humaines recombinantes offertes au Canada dans le traitement du déficit en hormone de croissance sont Humatrope, Nutropin et Saizen. Genotropin, produit biologique de référence dans l'évaluation d'Omnitrope par Santé Canada, n'est pas commercialisé au Canada.

## **Synthèse des constatations du CCCEM**

Le CCCEM a examiné l'évaluation du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), à savoir une étude méthodique d'essais cliniques contrôlés et randomisés (ECR) sur Omnitrope, de l'information comparable sur d'autres hormones de croissance recombinantes offertes au Canada et l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant.

Aucun ECR ne satisfait les critères d'admissibilité de l'étude méthodique du PCEM pour la simple et bonne raison qu'aucun essai clinique ne compare Omnitrope et le placebo ou une option thérapeutique usuelle offerte au Canada.

Néanmoins, le PCEM, dans son examen, résume un ECR comparant Omnitrope et Genotropin. L'essai clinique ouvert (N = 89) a recruté des enfants prépubères présentant un déficit en hormone de croissance qui n'ont pas subi de traitement. Il évalue deux préparations d'Omnitrope, la solution et la poudre, et Genotropin. Au début de l'étude, les enfants admis ont été randomisés dans les groupes d'Omnitrope en poudre et de Genotropin en poudre. L'essai est de structure complexe, prévoyant quatre phases dont le passage de Genotropin à Omnitrope en solution neuf mois suivant le début de l'étude. À ce moment-là, des modifications ont été apportées au procédé de fabrication des produits Omnitrope. Il n'y a pas de différences statistiquement significatives des aspects de la croissance, que ce soit la taille ou la vitesse de croissance, entre les préparations d'hormone de croissance humaine recombinantes comparées entre elles. Au neuvième mois, la différence moyenne (DM) entre la poudre d'Omnitrope et Genotropin quant à la taille (cm) et à la vitesse de croissance (cm par an) est respectivement de 0,23 (IC à 95 % : -0,57 à 1,1) et de -0,23 (IC à 95 % : -1,37 à 0,91).

Dans cet essai, les incidents indésirables graves sont du même ordre dans les groupes d'Omnitrope et de Genotropin. Les effets indésirables courants dans les deux groupes sont l'hématome, l'éosinophilie et l'élévation de l'hémoglobine glyquée. L'hypothyroïdie imputable au traitement a été plus fréquente dans le groupe d'Omnitrope que dans l'autre (14 % contre 4 %). Aucun enfant ne présentait d'anticorps dirigés contre l'hormone de croissance au début de l'étude; cependant, la proportion d'enfants chez qui de tels anticorps sont présents après neuf mois est respectivement de 57 % et de 2 % dans les groupes d'Omnitrope et de Genotropin. Du neuvième au quinzième mois, les préparations d'Omnitrope (poudre et solution) administrées ont été fabriquées à un autre emplacement et selon un procédé modifié, et les chercheurs ont observé une baisse du taux d'anticorps dirigés contre l'hormone de croissance. Les conséquences cliniques de la formation d'anticorps sont inconnues.

Le PCEM n'a pas relevé d'ECR évaluant Omnitrope chez l'adulte. Sa recherche documentaire méthodique sur l'effet de l'hormone de croissance et les répercussions du déficit en hormone de croissance chez l'adulte a débouché sur la recension de cinq métaanalyses dont trois examinant des paramètres cliniques d'intérêt. Aucune des trois n'offre de données probantes sur des effets bénéfiques importants de l'hormone de croissance humaine recombinante chez l'adulte.

---

## **Programme commun d'évaluation des médicaments**

Les produits renfermant de l'hormone de croissance humaine recombinante indiqués dans le traitement du déficit en hormone de croissance varient quant à la forme, au contenu en excipient, au dispositif d'administration et à la posologie recommandée, d'où la complexité du passage d'un produit à un autre le cas échéant. Les préférences du patient revêtent de l'importance dans le choix du produit initial, et la décision est souvent prise de concert avec l'enfant et sa famille. De même, ses préférences influent sur le passage d'un produit à un autre; ainsi, le patient éprouvant une sensation cuisante à l'injection peut désirer opter pour un autre produit. Les lignes directrices sur le traitement et les évaluations technologiques ayant trait au traitement du déficit en hormone de croissance chez l'enfant ou chez l'adulte n'offrent pas de conseils sur le passage d'un produit à un autre, ni de données probantes sur l'impact de la substitution d'un produit par un autre. Comme aucune étude ne compare Omnitrope à d'autres hormones de croissance humaines recombinantes présentes sur le marché canadien, nous n'avons pas d'information sur les préférences des patients, rien en fait qui peut baliser le passage d'une hormone de croissance à Omnitrope.

Le coût annuel du traitement par Omnitrope va de 5 687 \$ à 7 961 \$ chez l'enfant (poids de 20 kg) et de 1 706 \$ à 15 127 \$ chez l'adulte (sans égard au poids). Chez l'enfant, Omnitrope est moins dispendieux que d'autres somatotropines, malgré que l'étendue des économies varie selon le poids de l'enfant. Au poids de 20 kg, le coût quotidien du traitement à l'aide d'Omnitrope va de 15 \$ à 22 \$, tandis que celui de comparateurs varie de 25 \$ à 43 \$.

Chez l'adulte, Omnitrope (environ 5 \$ à 9 \$ par jour) est moins cher que d'autres hormones de croissance (environ de 14 \$ à 44 \$) à la dose initiale, mais plus dispendieux que Saizen et Nutropin à la dose maximale (soit près de 44 \$ par jour comparativement à 28 \$ à 35 \$).

### **Membres du CCCEM présents**

Les D<sup>rs</sup> Robert Peterson (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Ken Bassett, Bruce Carleton, Alan Forster, Laurie Mallery, Yvonne Shevchuk et Kelly Zarnke, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

### **Membres du CCCEM absents**

Les D<sup>rs</sup> Michael Allan et Lindsay Nicolle.

### **Conflits d'intérêts**

Les membres du CCCEM n'ont aucun conflit d'intérêts à déclarer concernant cette présentation.

### **À propos du présent document**

Le CCCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics.

Le présent avis du CCCEM sur un produit biologique ultérieur est offert conformément aux modalités du projet pilote sur les PBU précisées dans le numéro 62 de *Le point sur le PCEM*, en vigueur jusqu'au terme du projet pilote.

# Common Drug Review

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCCEM formule sa recommandation. L'aperçu de ces examens ainsi que la recommandation en langage simple paraissent sur le site Web de l'ACMTS.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels en vertu du principe de confidentialité du PCEM.

La recommandation du CCCEM ou son avis sur un produit biologique ultérieur ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à l'avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.