



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

SOMATROPINE

(Genotropin – Pfizer Canada Inc.)

Indication : déficit en hormone de croissance chez l'adulte

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande l'inscription de Genotropin aux listes de médicaments à titre d'hormonothérapie substitutive de l'hormone de croissance chez les adultes ayant un déficit en hormone de croissance (DHC) si la condition ci-dessous est satisfaite.

Condition

- Inscription de Genotropin de la même façon que les autres préparations de somatropine pour le traitement des adultes ayant un DHC.

Motifs de la recommandation :

1. Rien ne donne à penser que les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de Genotropin soient différentes de celles des autres préparations de somatropine commercialisées au Canada.
2. Au prix proposé, Genotropin (█████ \$ par jour) est moins coûteux qu'Humatrope (49 \$ par jour), Nutropin (82 \$ par jour) et Omnitrope (41 \$ par jour).

Remarque :

Le CCEM a fait remarquer que Genotropin est indiqué à titre d'hormonothérapie substitutive de l'hormone de croissance chez l'adulte, mais que cette hormonothérapie convient à peu d'adultes.

Contexte :

Genotropin est une hormone de croissance humaine recombinante dont la séquence en acides aminés est identique à celle de l'hormone de croissance produite par l'hypophyse humaine. Les indications de Genotropin sont les suivantes :

- hormonothérapie substitutive de l'hormone de croissance chez les adultes ayant un DHC qui répondent à l'un des deux critères suivants :
 - déficit acquis à l'âge adulte : les patients doivent présenter un DHC secondaire à une maladie de l'hypophyse ou de l'hypothalamus, à une intervention chirurgicale, à une radiothérapie ou à un traumatisme, avec ou sans autres déficits hormonaux (hypopituitarisme);

Programme commun d'évaluation des médicaments

- déficit acquis pendant l'enfance : les patients doivent présenter depuis l'enfance un déficit en hormone de croissance découlant d'un état congénital, héréditaire, acquis ou encore de facteurs idiopathiques;
- traitement à long terme des enfants qui présentent un retard de croissance imputable à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance;
- traitement du retard de croissance chez les enfants de petite taille à la naissance en regard de l'âge gestationnel qui ne sont pas parvenus à rattraper leur retard entre l'âge de 2 et 4 ans ou plus tard;
- traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner chez les filles dont les épiphyses ne sont pas soudées;
- traitement à long terme de la petite taille idiopathique.

La présente demande adressée au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) concerne le traitement du DHC chez les adultes. La dose de Genotropin recommandée pour le traitement du DHC chez les adultes est de 0,15 mg à 0,3 mg par jour par voie sous-cutanée. Pour obtenir la dose d'entretien, on doit augmenter progressivement la dose en fonction de l'âge et du sexe, jusqu'à concurrence de 1,33 mg par jour. Genotropin est une poudre lyophilisée pour reconstitution présentée dans des stylos préremplis GoQuick contenant 5 mg, 5,3 mg ou 12 mg et dans des seringues préremplies MiniQuick contenant 0,2 mg, 0,4 mg, 0,6 mg, 0,8 mg, 1,0 mg, 1,2 mg, 1,4 mg, 1,6 mg, 1,8 mg ou 2,0 mg.

Synthèse des considérations du CCEM :

Le CCEM a examiné les renseignements suivants, préparés par le PCEM : un examen méthodique des essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) sur Genotropin, les observations de deux patientes sur leur expérience du DHC et des préparations de somatropine autres que Genotropin et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Aucun ECR ne répondait aux critères d'inclusion de l'examen méthodique du PCEM, c'est-à-dire qu'on n'a pas repéré d'ECR ayant comparé Genotropin à d'autres préparations de somatropine pour le traitement des adultes ayant un DHC. Le CCEM a donc examiné les renseignements suivants :

- une synthèse des ECR contrôlés contre placebo sur le traitement par Genotropin des adultes ayant un DHC
- une synthèse des examens méthodiques sur le traitement par la somatropine des adultes ayant un DHC
- les données pharmacocinétiques sur les préparations de somatropine sur le marché au Canada.

Observations de groupes de patients

Le PCEM a invité les patients à faire des observations. Voici un résumé des observations de deux patientes qui ont répondu à son invitation, car il n'y a pas encore au Canada de groupes de patients adultes ayant un DHC.

- Les deux patientes attribuent au DHC divers troubles physiques (dont manque d'énergie, insomnie et faiblesse) et mentaux (dont dépression) graves qu'elles ont présentés.
- Les deux patientes ont affirmé que le DHC réduisait beaucoup leur qualité de vie, dont leur capacité de s'occuper de leurs enfants et, pour une des deux, la capacité de travailler.

- Les patientes ont fait remarquer qu'il y avait eu une atténuation marquée de leurs symptômes après le traitement par la somatropine et se sont dites inquiètes de la possibilité de ne pas y avoir accès à l'avenir.

Essais contrôlés contre placebo

La demande du fabricant présentait les six ECR contrôlés par placebo suivants : CTN 92-8142-011 (N = 20), TRN 91-001 (N = 20), TRN 91-081-01 (N = 25), TRN 91-081-02 (N = 23), TRN 91-131-04 (N = 32) et TRN 91-131-08 (N = 52). Tous les essais comportaient une période de traitement à double insu de six mois, au cours de laquelle les patients ont reçu Genotropin ou un placebo, suivie d'une période de traitement ouvert, au cours de laquelle les patients ont reçu Genotropin pendant au maximum 24 mois. Genotropin a été administré une fois par jour par voie sous-cutanée à raison de 0,04 mg par kg par semaine pendant le premier mois, puis de 0,08 mg par kg par semaine par la suite. Voici les principaux résultats des essais contrôlés par placebo en ce qui concerne l'efficacité et l'innocuité.

- Genotropin a produit une réduction statistiquement significative des réserves de graisse corporelle par rapport au placebo au cours des six ECR ($p < 0,05$ dans tous les cas).
- Genotropin a produit une augmentation statistiquement significative de la masse corporelle maigre par rapport au placebo au cours de quatre ECR (TRN 91-001, TRN 91-081-02, TRN 91-131-04 et TRN 91-131-08; $p < 0,05$ dans tous les cas). Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre Genotropin et le placebo pour ce qui est de la masse corporelle maigre au cours de deux ECR (TRN 91-081-01 et CTN 92-8142-011).
- Il n'y a pas eu d'améliorations statistiquement significatives systématiques de la qualité de vie liée à la santé, du bilan lipidique ni de la densité minérale osseuse au cours des divers ECR.
- Les événements indésirables ont été plus fréquents dans les groupes traités par Genotropin que dans les groupes placebo. Les événements indésirables souvent observés dans les groupes traités par Genotropin ont été les troubles généraux, l'œdème périphérique et les troubles de l'appareil locomoteur.
- Voici le nombre total d'événements indésirables signalés.
 - 23 événements avec Genotropin et 32 événements avec le placebo (CTN 92-8142-011)
 - 21 événements avec Genotropin et un événement avec le placebo (TRN 91-001)
 - 36 événements avec Genotropin et deux événements avec le placebo (TRN 91-081-02)
 - 64 événements avec Genotropin et 44 événements avec le placebo (TRN 91-131-04)
 - 125 événements avec Genotropin et 57 événements avec le placebo (TRN 91-131-08)
 - 32 patients recevant Genotropin et 21 patients recevant le placebo (TRN 91-081-01)
- Voici le nombre total d'événements indésirables graves signalés.
 - Aucun événement avec Genotropin et trois événements avec le placebo (CTN 92-8142-011)
 - Un événement avec Genotropin et un événement avec le placebo (TRN 91-001)
 - Deux événements avec Genotropin et aucun événement avec le placebo (TRN 91-081-02)
 - Trois événements avec Genotropin et un événement avec le placebo (TRN 91-131-04)
 - Deux événements avec Genotropin et aucun événement avec le placebo (TRN 91-131-08)
 - Trois patients recevant Genotropin et un patient recevant le placebo (TRN 91-081-01)
- Aucun des patients des six ECR ne s'est retiré en raison des événements indésirables.

Examens méthodiques

La recherche documentaire méthodique du PCEM a permis de repérer huit examens méthodiques ayant comparé la somatropine à un placebo ou à l'absence de traitement chez des adultes ayant un DHC. Il y avait des différences entre ces examens méthodiques pour ce qui est de l'inclusion des essais contrôlés ou non, des caractéristiques des patients et des critères d'évaluation. Voici les principaux résultats des examens méthodiques en ce qui concerne l'efficacité et l'innocuité.

- Pour ce qui est des changements de la qualité de vie liée à la santé, de la force musculaire, du bilan lipidique, de la densité minérale osseuse et de la composition corporelle, les résultats présentés sont contradictoires.
- On a signalé des améliorations statistiquement significatives de la tolérance à l'effort chez les patients traités par la somatropine par rapport à ceux recevant un placebo.
- Aucun des examens méthodiques ne présente de données sur les événements indésirables, les événements indésirables graves, les retraits en raison des événements indésirables, les changements des taux de facteur de croissance insulino-mimétique de type 1 et l'apparition de tumeurs.

Pharmacocinétique et pharmacodynamique

Le PCEM a examiné et résumé les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des préparations de somatropine suivantes : Genotropin, Omnitrope, Humatrope, Nutropin, Saizen et Norditropin. Les renseignements ont été tirés des monographies de produit canadiennes. Les propriétés pharmacocinétiques des diverses préparations de somatropine semblent être similaires. Les propriétés pharmacodynamiques de Genotropin semblent être comparables à celles d'Omnitrope, mais il y a peu d'information sur les propriétés pharmacodynamiques des autres préparations de somatropine commercialisées au Canada.

Cout et rentabilité

Le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts fondée uniquement sur le coût d'acquisition des médicaments et comparant Genotropin aux autres préparations de somatropine commercialisées au Canada pour le traitement du DHC chez les adultes (soit Humatrope, Saizen, Nutropin et Omnitrope). Le fabricant a supposé que l'efficacité clinique de Genotropin était semblable à celle des autres préparations de somatropine pour le traitement des adultes ayant un DHC. Cette hypothèse était fondée sur les résultats d'un ECR ayant comparé Genotropin à Omnitrope pour le traitement du DHC chez les enfants.

D'après les meilleures estimations du PCEM fondées sur les doses maximales chez les adultes selon la monographie de chaque produit, Genotropin (█████ \$ par jour) est moins coûteux qu'Humatrope (49 \$ par jour), Nutropin (82 \$ par jour) et Omnitrope (41 \$ par jour), mais plus coûteux que Saizen (38 \$ par jour).

Autres sujets de discussion :

Le CCEM a fait les observations ci-dessous.

- La rentabilité du traitement par la somatropine chez les adultes ayant un DHC doit être évaluée.

- Les multiples examens méthodiques ne démontrent pas tous que le traitement par la somatropine a des avantages cliniques chez les adultes ayant un DHC. Dans les cas où les résultats sont statistiquement significatifs (p. ex. amélioration de la tolérance à l'effort), l'importance clinique des résultats n'est pas claire.
- Les données étayant l'utilisation de la somatropine chez les adultes ayant un DHC sont limitées compte tenu du petit nombre de patients évalués, de la courte durée du suivi, du manque de données sur les résultats cliniquement importants et de la généralisabilité limitée aux patients d'un certain âge.
- Les préparations de somatropine pour le traitement du DHC chez les adultes ne sont pas toutes inscrites de la même façon par les divers régimes d'assurance médicaments qui participent au PCEM.
- Les diverses préparations de somatropine ne s'administrent pas toutes de la même façon, ce qui peut beaucoup influencer sur le choix du traitement par les médecins et les patients.
- Selon les commentaires des patients présentés dans la demande, le DHC a des répercussions négatives sur la qualité de vie; toutefois, la demande ne contient pas assez de données pour permettre de déterminer les effets de la somatropine sur la qualité de vie liée à la santé chez les adultes ayant un DHC.

Lacunes de la recherche :

Le CCEM a souligné l'insuffisance des données probantes.

- Aucun ECR n'a été mené pour comparer Genotropin aux autres préparations de somatropine pour le traitement des adultes ayant un DHC.
- Il n'y a pas de données probantes qui démontrent les avantages relatifs du traitement par la somatropine du point de vue de facteurs cliniquement significatifs, tels que la mortalité et les fractures.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M^{me} Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

Réunion du 20 novembre 2013

Membres absents :

Un membre est absent.

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses

conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un 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, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.