



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### SOMATROPINE

(Genotropin – Pfizer Canada Inc.)

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

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande l'inscription de Genotropin aux listes de médicaments pour le traitement des enfants qui présentent un retard de croissance imputable à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance si la condition ci-dessous est satisfaite.

#### Condition

- Inscription de Genotropin au même titre que les autres préparations de somatropine pour le traitement des enfants ayant un DHC.

#### Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique comparatif et randomisé (ECR) a démontré que l'efficacité de Genotropin était semblable à celle d'Omnitrope pour l'amélioration des résultats liés à la taille chez les enfants ayant un DHC.
2. Au prix proposé, Genotropin (■■■■ \$ par jour) est moins coûteux qu'Humatrope (77 \$ par jour), Nutropin (64 \$ par jour), Saizen (59 \$ par jour) et Omnitrope (42 \$ par jour).

#### 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 :

- 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
- 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

### Programme commun d'évaluation des médicaments

radiothérapie ou à un traumatisme, avec ou sans autres déficits hormonaux (hypopituitarisme)

- 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.

La présente demande adressée au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) concerne le traitement du DHC chez les enfants. La dose recommandée de Genotropin pour les enfants ayant un DHC est de 0,16 mg par kg par semaine à 0,24 mg par kg par semaine par voie sous-cutanée. Selon la monographie de produit, la dose de Genotropin doit être ajustée en fonction de la concentration de facteur de croissance analogue à l'insuline de type 1 (« insulin-like growth factor-1 ») et des effets indésirables. Genotropin est présenté sous forme de poudre lyophilisée pour reconstitution 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 ECR sur Genotropin et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Le PCEM a invité les groupes de patients à faire des observations, mais n'en a pas reçu.

### **Essais cliniques**

L'examen méthodique du PCEM a porté sur deux ECR menés auprès d'enfants ayant un DHC. L'étude de Romer (Romer et al., 2007 et 2009) était un essai d'équivalence ouvert d'une durée de neuf mois mené en Europe. Quatre-vingt-neuf patients ont été randomisés (dans un rapport de 1:1) pour recevoir Genotropin (0,03 mg/kg/jour) ou Omnitrope (0,03 mg/kg/jour). Dans les deux groupes, les doses ont été ajustées après six mois en fonction du poids de chaque patient. L'étude de Shih (Shih et al., 1994) était un ECR de douze mois qui a été mené à Taïwan. Quinze patients ont été randomisés (dans un rapport de 1:1:1) pour recevoir Genotropin (0,1 UI/kg/jour), Humatrope (0,1 UI/kg/jour) ou Saizen (0,2 UI/kg trois fois par semaine). Le compte rendu de l'étude de Shih ne précise pas si les doses pouvaient être ajustées ni si l'étude était à l'insu ou ouverte.

### **Critères d'évaluation**

Les critères d'évaluation avaient été définis au préalable dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le CCEM s'est penché sur les suivants :

- changement de la taille par rapport au début de l'étude
- changement de la vitesse de croissance staturale par rapport au début de l'étude
- changement du score de déviation standard de la taille par rapport au début de l'étude
- changement du score de déviation standard de la vitesse de croissance staturale par rapport au début de l'étude
- évènements indésirables graves, évènements indésirables globaux et abandons en raison d'évènements indésirables.

Les comptes rendus des études de Romer et de Shih précisait que tous les critères d'évaluation liés à la taille étaient des critères d'évaluation primaires.

### Résultats

#### Effacité

- En ce qui concerne l'efficacité, les résultats de l'étude de Romer ont été les suivants :
  - La différence moyenne entre Genotropin et Omnitrope pour ce qui est du changement de la vitesse de croissance staturale entre le début et la fin de l'étude a été de  $-0,20$  cm par année (IC de 95 % :  $-1,34$  à  $0,94$ ), ce qui ne dépassait pas la marge d'équivalence définie au préalable de  $\pm 2$  cm par année.
  - La différence moyenne entre Genotropin et Omnitrope pour ce qui est du changement de la taille entre le début et la fin de l'étude a été de  $0,23$  cm (IC de 95 % :  $-0,59$  à  $1,06$ ).
  - La différence moyenne entre Genotropin et Omnitrope pour ce qui est du changement du score de déviation standard de la taille entre le début et la fin de l'étude a été de  $0,12$  (IC de 95 % :  $-0,06$  à  $0,30$ ).
  - La différence moyenne entre Genotropin et Omnitrope pour ce qui est du changement du score de déviation standard de la vitesse de croissance staturale entre le début et la fin de l'étude a été de  $0,76$  (IC de 95 % :  $-0,57$  à  $2,10$ ).
- Au cours de l'étude de Shih, les changements moyens de la taille entre le début de l'étude et le douzième mois ont été de  $11,3$  cm,  $9,4$  cm et  $11,1$  cm dans les groupes traités par Genotropin, Humatrope et Saizen, respectivement. Il n'y a eu de comparaison statistique pour aucun des critères d'évaluation au cours de l'étude de Shih.

#### Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- L'étude de Romer ne précise pas la fréquence globale des événements néfastes (chez l'ensemble des patients inscrits); toutefois, la fréquence d'événements néfastes donnés (survenus chez au moins 5 % des patients inscrits), dont éosinophilie, augmentation de l'hémoglobine glyquée, hématome et maux de tête, a été comparable chez les patients traités par Genotropin et chez ceux traités par Omnitrope. La majorité des réactions indésirables ont été de faible intensité. Aucun événement indésirable n'a été signalé au cours de l'étude de Shih.
- Il y a eu un événement néfaste grave au cours de l'étude de Romer, mais on ne sait pas s'il est survenu pendant le traitement par Genotropin ou par Omnitrope. Aucun événement néfaste grave n'a été signalé au cours de l'étude de Shih.
- Aucun sujet n'a été retiré des études de Romer et Shih en raison d'événements néfastes.

#### 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 somatotrope commercialisées au Canada pour le traitement du DHC chez les enfants (soit Humatrope, Saizen, Nutropin et Omnitrope). Sur la foi de l'étude de Romer, ayant comparé Genotropin à Omnitrope chez des enfants ayant un DHC, le fabricant a supposé que l'efficacité clinique de Genotropin était équivalente à celle des autres préparations de somatotrope.

D'après les meilleures estimations du PCEM fondées sur le prix présenté de [REDACTED] \$, le coût quotidien de la dose maximale de Genotropin ([REDACTED] \$) est inférieur à celui d'Humatrope (77 \$ par jour), Nutropin (64 \$ par jour), Saizen (59 \$ par jour) et Omnitrope (42 \$ par jour).

### Autres sujets de discussion :

Le CCEM a fait les observations que voici :

- Les ECR qui répondaient aux critères d'inclusion de l'examen du PCEM comportaient des limites en raison du petit nombre de sujets et de la courte durée du suivi.

### Lacunes de la recherche :

Le CCEM a souligné l'insuffisance des données probantes concernant les aspects suivants :

- On manque de données probantes provenant d'ECR comparant Genotropin aux autres préparations de somatropine commercialisées au Canada pour le traitement des enfants ayant un DHC.
- Il y a peu de données sur la qualité de vie des enfants ayant un DHC qui sont traités par Genotropin.

### Membres du CCEM :

Les D<sup>rs</sup> 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<sup>me</sup> 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 pharmacoeconomique, 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.