



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

SOMATROPINE

(Genotropin – Pfizer Canada Inc.)

Indication : syndrome de Turner

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande l'inscription de Genotropin aux listes de médicaments pour le traitement de la petite taille associée au syndrome de Turner chez les patientes dont les épiphyses ne sont pas soudées si la condition ci-dessous est satisfaite.

Condition

- Inscription de Genotropin au même titre que les autres préparations de somatropine pour le traitement du ST.

Motifs de la recommandation :

1. La somatropine est efficace pour le traitement de la petite taille associée au ST et rien ne permet de croire 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 (100 \$ par jour), Nutropin (84 \$ par jour) et Saizen (96 \$ 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 de la petite taille associée au syndrome de Turner chez les patientes dont les épiphyses ne sont pas soudées
- 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 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 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 de la petite taille associée au syndrome de Turner chez les filles dont les épiphyses ne sont pas soudées. La dose recommandée de Genotropin chez les patientes atteintes du ST, soit 0,33 mg/kg par semaine, est fractionnée en six ou sept injections administrées par voie sous-cutanée. La posologie doit être individualisée. 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 constatations 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 et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Le PCEM a invité les groupes de patientes à faire des observations, mais n'en a pas reçu. Aucun ECR ne répondait aux critères minimums d'inclusion de l'examen méthodique du PCEM. Le CCEM a donc examiné les renseignements suivants :

- les résultats de deux ECR (études 055 et 092) qui avaient été exclus de l'examen méthodique du PCEM;
- une synthèse des examens méthodiques sur le traitement par la somatropine des patientes atteintes du ST;
- une synthèse des propriétés des préparations de somatropine commercialisées au Canada.

Études 055 et 092

Le CCEM s'est penché sur les résultats de deux ECR ouverts, soit les études 055 et 092, qui ne répondaient pas aux critères d'inclusion de l'examen du PCEM. Au cours des deux études, des patientes atteintes du ST ont été traitées par Genotropin seul ou par Genotropin en association à une hormonothérapie (éthinyloestradiol au cours de l'étude 055 et oxandrolone au cours de l'étude 092). Vingt-deux sujets de l'étude 055 et 16 sujets de l'étude 092 ont été traités par Genotropin seul pendant douze mois à des doses allant de 0,13 à 0,33 mg/kg par semaine. Les scores de déviation standard (SDS) de la vitesse de croissance staturale et de la taille ont été exprimés d'après la norme de référence de Tanner (étude 055) ou de Sempé (étude 092) pour des enfants appariés selon l'âge et ne souffrant pas du ST, de même que d'après la norme de Ranke (pour les deux études) pour des patientes appariées selon l'âge atteintes du ST, mais non traitées. En ce qui concerne les critères d'évaluation liés à la taille, les changements par rapport aux valeurs initiales chez les patientes traitées par Genotropin seul au cours des études 055 et 092 ont été comme suit :

- la vitesse de croissance staturale a été de 3,7 cm par année (IC de 95 % : 3,0 à 4,3) au cours de l'étude 055 et de 2,2 cm par année (IC de 95 % : 1,5 à 2,9) au cours de l'étude 092

- le SDS de la vitesse de croissance staturale a été de 4,6 (IC de 95 % : 3,5 à 5,6) au cours de l'étude 055 (norme de Tanner) et de 2,2 (IC de 95 % : 1,4 à 3,0) au cours de l'étude 092 (norme de Sempé);
- le SDS de la vitesse de croissance staturale (norme de Ranke) a été de 4,3 (IC de 95 % : 3,5 à 5,0) au cours de l'étude 055 et de 2,7 (IC de 95 % : 1,8 à 3,5) au cours de l'étude 092;
- le SDS de la taille (norme de Tanner) a été de 0,4 (IC de 95 % : 0,3 à 0,6) au cours de l'étude 055 et de 0,3 (IC de 95 % : 0,1 à 0,4) au cours de l'étude 092 (norme de Sempé);
- le SDS de la taille (norme de Ranke) a été de 0,8 (IC de 95 % : 0,7 à 0,9) au cours de l'étude 055 et de 0,5 (IC de 95 % : 0,4 à 0,5) au cours de l'étude 092.

Examens méthodiques

La recherche documentaire systématique du PCEM sur les effets de la somatropine chez les filles atteintes du ST a permis de repérer deux examens méthodiques ayant comparé la somatropine à un placebo ou à l'absence de traitement. Il y avait des différences entre les études retenues pour ces examens méthodiques pour ce qui est du plan (ECR ou études d'observation comparatives), des caractéristiques des patientes et des critères d'évaluation. Pour un des examens méthodiques, une méta-analyse avait été effectuée. Les données sur la taille finale, la vitesse de croissance staturale, la qualité de vie liée à la santé et les événements indésirables ont été évalués dans les deux examens méthodiques. Les examens méthodiques ont démontré que par rapport à l'absence de traitement, le traitement par la somatropine avait accéléré la croissance et produit de plus importants gains de taille. On n'avait pas assez de données pour déterminer si le traitement par la somatropine améliorait la qualité de vie des patientes atteintes du ST par rapport à l'absence de traitement.

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 similaires 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 indiquées au Canada pour le traitement des patientes atteintes du ST (soit Humatrope, Saizen et Nutropin). Le fabricant a supposé que l'efficacité clinique de Genotropin était semblable à celle des autres préparations de somatropine. Cette hypothèse était fondée sur les résultats d'un essai ayant comparé Genotropin à Omnitrope pour le traitement du déficit en hormone de croissance chez les enfants, qui avait donné à penser que l'efficacité des deux produits était semblable. Il n'y a toutefois pas de données qui démontrent que l'efficacité est semblable chez les patientes atteintes du ST et aucun essai n'a été mené pour comparer directement Genotropin à un autre médicament pour le traitement des patientes atteintes du ST.

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 (100 \$);

0,375 mg/kg par semaine), Nutropin (84 \$; 0,375 mg/kg par semaine) et Saizen (96 \$; 0,320 à 0,375 mg/kg par semaine).

Autres sujets de discussion :

Le CCEM a fait les observations ci-dessous.

- La somatropine pour le traitement du ST n'est pas inscrite de la même façon par les divers régimes d'assurance médicaments qui participent au PCEM.
- L'importance clinique de l'augmentation de la croissance observée avec le traitement par la somatropine chez les patientes atteintes du ST est incertaine. Des données objectives sur la qualité de vie ou des observations de groupes de patientes sur les effets sur la qualité de vie de l'augmentation de la croissance associée à la somatropine auraient été utiles pour le CCEM.

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 commercialisées au Canada pour le traitement des patientes atteintes du ST.
- Il n'y a pas de données de fond sur la qualité de vie des patientes atteintes du ST traitées par Genotropin.

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.