



ACMTS

Programme commun d'évaluation
des médicaments
Sommaires clinique et pharmacoéconomique

Janvier 2014

| | |
|------------------------------|--|
| Médicament | somatropine (Genotropin) (0,15 mg/jour à 0,3 mg/jour) |
| Indication | Hormonothérapie substitutive de l'hormone de croissance chez les adultes ayant un déficit en hormone de croissance |
| Demande d'inscription | Inscrire de la même façon que les autres préparations de somatropine inscrites |
| Fabricant(s) | Pfizer Canada Inc. |

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

Sommaire de l'examen clinique

Introduction

L'hormone de croissance (HC) joue un rôle dans la régulation du métabolisme des protéines, des lipides et des glucides à l'âge adulte. Environ trois quarts des cas de déficit en hormone de croissance (DHC) chez les adultes sont associés à une tumeur de l'hypophyse ainsi qu'à la chirurgie et à la radiothérapie subséquentes. Les manifestations cliniques du DHC chez les adultes sont la réduction de la masse corporelle maigre et de la masse musculaire, l'augmentation de la masse grasse, la réduction de la densité minérale osseuse, les changements du bilan lipidique et les symptômes psychiatriques. Le diagnostic du DHC de l'adulte est en général fondé sur les antécédents médicaux (DHC acquis pendant l'enfance, maladie ou chirurgie hypothalamo-hypophysaire, irradiation crânienne ou traumatisme cérébral) et les résultats d'épreuves biochimiques (tests de stimulation de l'HC). D'une étude européenne, il est ressorti que la prévalence de l'hypopituitarisme était de 29 à 45 cas pour 100 000 personnes et que son incidence était de 4,2 cas pour 100 000 personnes. Il n'y a pas de données sur la prévalence et l'incidence du DHC au Canada.

Une fois le DHC diagnostiqué, le patient peut recevoir une hormonothérapie substitutive par la somatropine, produit dont la séquence en acides aminés est identique à celle de l'HC endogène et qui est synthétisé par la technique de l'ADN recombinant. L'objectif de l'hormonothérapie substitutive est de corriger les anomalies métaboliques, fonctionnelles et psychologiques associées au DHC chez les adultes. Diverses préparations de somatropine sont commercialisées au Canada pour le remplacement de l'hormone de croissance endogène chez les adultes ayant un DHC, dont Genotropin. La dose de Genotropin approuvée dans cette population est de 0,15 à 0,3 mg par jour par voie sous-cutanée.

Résultats et interprétation

On n'a pas repéré d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) ayant comparé Genotropin à d'autres préparations de somatropine commercialisées au Canada pour le traitement des adultes ayant un DHC. Le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), en consultation avec l'expert clinicien dont les services ont été retenus pour l'examen, a cerné trois facteurs cliniques clés à considérer dans l'examen du traitement par Genotropin des adultes ayant un DHC : un résumé des examens méthodiques sur le traitement par la somatropine du DHC chez les adultes; une comparaison des caractéristiques pharmaceutiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des préparations de somatropine commercialisées au Canada; et un résumé des ECR contrôlés par placebo sur Genotropin présentés par le fabricant.

Résumé des examens méthodiques sur la somatropine

On a retenu huit examens méthodiques d'essais ayant comparé la somatropine à un placebo ou à l'absence de traitement et résumé les données sur les paramètres d'efficacité et d'innocuité clés (définis au préalable dans le protocole de l'examen du PCEM). Ces examens méthodiques avaient porté sur huit à 54 études. Il y avait des différences entre ces études pour ce qui est du plan (ECR, études comparatives non randomisées, études d'observation, etc.), de la qualité des données probantes, des caractéristiques des patients et des critères d'évaluation des résultats d'intérêt. Pour six des examens méthodiques, une méta-analyse avait été effectuée. Un seul examen avait évalué les données sur la survie; aucune donnée sur la morbidité cardiovasculaire n'était toutefois présentée. La plupart des examens ne faisaient pas de distinction entre les diverses préparations de somatropine. Dans un des examens méthodiques qui précisait que Genotropin était un des médicaments à l'étude, la dose utilisée dans les études retenues (qui allait de 0,4 mg à 1,8 mg par jour) était en général supérieure à la dose approuvée au Canada.

Efficacité

Deux examens méthodiques d'essais contrôlés randomisés et non randomisés présentent des données sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) chez les adultes ayant un DHC. Les résultats présentés sont contradictoires. Selon certaines études, le traitement à court ou à long terme par la somatropine était associé à une amélioration de la QVLS, en particulier du degré d'énergie, tandis que selon d'autres, il n'y avait pas de différence entre la somatropine et le placebo. Comme ces deux examens méthodiques ne présentent pas de résultats numériques et ne précisent pas les différences minimales cliniquement importantes, il est impossible de déterminer la signification clinique des différences observées (quand il y en avait).

Deux méta-analyses d'ECR présentent les résultats relatifs à la tolérance à l'effort. Les deux donnent à penser qu'il y avait eu des améliorations statistiquement significatives chez les patients traités par la somatropine pendant 3 à 18 mois par rapport à ceux ayant reçu un placebo. Selon l'expert consulté par le PCEM, la signification clinique des améliorations de la tolérance à l'effort était modérée.

Les données réunies de deux méta-analyses d'ECR ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative pour ce qui est de la force musculaire entre un traitement de trois à douze mois par la somatropine et un placebo; de plus, les résultats à long terme (cinq à dix ans) d'essais contrôlés non randomisés et d'études d'observation laissent entendre que la somatropine avait amélioré la force musculaire pendant les cinq premières années de traitement, mais que l'amélioration ne s'était pas maintenue après cinq ans.

Selon trois examens d'essais contrôlés randomisés et non randomisés présentant des données sur le bilan lipidique, au cours de certains des essais, le traitement par la somatropine a été associé à une réduction des taux de cholestérol total et de lipoprotéines de faible densité par rapport à l'absence de traitement ou à l'administration d'un placebo, tandis qu'au cours d'autres essais, il n'y a pas eu de différences significatives entre les groupes pour ce qui est de ces paramètres.

Une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés et non randomisés a révélé que le traitement par la somatropine avait eu un effet positif sur la densité minérale osseuse dans divers sites, mais il y avait des différences entre les essais d'un examen méthodique pour ce qui est de l'effet à long terme (traitement de 5 à 15 ans) du médicament sur la densité minérale osseuse. Des fractures ayant rarement été signalées, on s'interroge donc sur la portée clinique des améliorations de la densité minérale osseuse.

Deux méta-analyses d'ECR ont révélé que la somatropine avait été associée à une augmentation de la masse corporelle maigre et à une réduction de la masse grasse, toutes deux statistiquement significatives. Les résultats de deux examens méthodiques d'essais contrôlés randomisés et non randomisés sans regroupement des données étaient toutefois contradictoires. L'incidence des changements de la composition corporelle sur la maladie ou la mortalité cardiovasculaire est incertaine.

Effets néfastes

Faute de données suffisantes, les examens méthodiques n'ont pas permis de déterminer avec certitude l'effet du traitement par la somatropine sur la mortalité. Deux examens d'essais contrôlés randomisés et non randomisés ont donné des résultats contradictoires pour ce qui est des effets sur la glycémie et la tension artérielle.

Comparaison entre les préparations de somatotropine commercialisées au Canada

Les préparations de somatotropine commercialisées au Canada pour le remplacement de l'hormone de croissance endogène chez les adultes ayant un DHC sont Humatrope, Nutropin, Omnitrope, Saizen et Genotropin. Ces préparations diffèrent les unes des autres pour ce qui est du procédé de fabrication, des éléments de la préparation, du mode d'administration et de la dose recommandée, mais il n'y a que de petites différences entre elles en ce qui a trait au profil pharmacocinétique. Selon l'expert clinicien, ces différences sont peu susceptibles d'avoir des effets cliniques importants. Toutefois, les différences touchant la dose et le mode d'administration peuvent compliquer le passage d'une préparation de somatotropine à l'autre.

Résumé des essais contrôlés par placebo présentés par le fabricant

La demande du fabricant présente six essais randomisés contrôlés par placebo sur Genotropin, tous d'une durée de six mois. Le seul avantage systématiquement observé au cours de ces études était l'amélioration de la composition corporelle (soit augmentation de la masse corporelle maigre et réduction de la masse grasse). La portée clinique des changements observés est incertaine. Au cours des essais, il n'y a pas systématiquement eu d'effets positifs sur la QVLS, le bilan lipidique et la densité minérale osseuse. Le risque d'évènements indésirables était plus élevé dans les groupes traités par Genotropin que dans les groupes placebo. Les évènements indésirables souvent observés dans les groupes traités par Genotropin étaient les troubles généraux, l'œdème périphérique et les troubles de l'appareil locomoteur. Comme tous les essais étaient petits (nombre de sujets allant de 20 à 52), l'efficacité statistique était probablement limitée pour de nombreux critères d'évaluation. En outre, comme les six essais excluaient les patients de plus de 60 ans, on n'a pas de données sur l'efficacité et l'innocuité chez les patients d'un certain âge.

Sommaire de l'examen pharmacoéconomique

La somatotropine de marque Genotropin est une préparation injectable présentée dans des seringues (0,6 mg, 0,8 mg, 1,0 mg, 1,2 mg, 1,4 mg, 1,6 mg, 1,8 mg et 2,0 mg) et des stylos (5,3 mg et 12 mg). Le fabricant a utilisé une analyse de minimisation des coûts pour soutenir sa demande de remboursement de Genotropin pour le traitement des adultes ayant un DHC. Pour cette analyse, il a postulé – sur la foi d'un essai ayant comparé Genotropin à Omnitrope pour le traitement du DHC chez les enfants – que l'efficacité clinique de Genotropin était semblable à celle des comparateurs. Aucune comparaison indirecte entre ces médicaments n'a été publiée. Selon les calculs du PCEM fondés sur un prix confidentiel de [REDACTÉ] \$ par milligramme, le coût quotidien de la dose maximale de Genotropin ([REDACTÉ] \$; 0,15 mg à 1,33 mg par jour) est inférieur à celui d'Humatrope (49 \$; 0,006 mg/kg à 0,0125 mg/kg par jour), Nutropin (82 \$; 0,042 mg/kg à 0,175 mg/kg par semaine) et Omnitrope (41 \$; 0,15 mg à 1,33 mg par jour), mais supérieur à celui de Saizen (38 \$; 0,005 mg/kg à 0,01 mg/kg par jour).

Conclusions

Il n'y avait pas de données probantes permettant l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité relatives de Genotropin et des autres préparations de somatropine commercialisées au Canada pour le traitement des adultes ayant un DHC. Toutes les préparations de somatropine ont la même séquence en acides aminés que l'HC humaine endogène et un profil pharmacocinétique semblable, mais elles diffèrent quelque peu les unes des autres pour ce qui est du procédé de fabrication, de la forme posologique, des excipients, des recommandations posologiques et des indications approuvées. Selon les examens méthodiques ayant porté sur l'utilisation des préparations de somatropine pour le traitement des adultes ayant un DHC, il se peut que ces préparations améliorent certaines dimensions de la qualité de vie, la tolérance à l'effort, le bilan lipidique et la composition corporelle par rapport à un placebo ou à l'absence de traitement, bien que les résultats pour certains critères d'évaluation aient été contradictoires d'un essai à l'autre et que l'importance clinique des changements observés soit incertaine. Le seul avantage de Genotropin qui a systématiquement été observé au cours des essais randomisés contrôlés par placebo présentés par le fabricant a été l'amélioration de la composition corporelle, mais, encore une fois, la portée clinique de cet effet était incertaine.