



ACMTS

Programme commun d'évaluation
des médicaments
Sommaires clinique et pharmacoéconomique

Janvier 2014

Médicament	somatropine (Genotropin) en injection sous-cutanée
Indication	Traitement des enfants qui présentent un retard de croissance imputable à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance
Demande d'inscription	Inscrire au même titre que les autres préparations d'hormone de croissance
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

Le déficit en hormone de croissance (DHC) est la principale cause endocrinienne de la petite taille, bien que le retard de croissance soit associé à d'autres causes, telles que le syndrome de Turner, le syndrome de Prader-Willi et l'insuffisance rénale chronique. Pour diagnostiquer un DHC, on procède en général à une évaluation auxologique, à des épreuves biochimiques (tests de stimulation de l'HC) et à une neuro-imagerie de la région hypothalamo-hypophysaire. La prévalence du DHC serait d'un cas sur 3500 à 4000 enfants. Une fois le diagnostic de DHC confirmé chez un enfant, on doit amorcer le plus tôt possible le traitement par l'hormone de croissance humaine recombinante (aussi appelée somatropine) afin d'accélérer la croissance pour que la taille adulte finale soit normale.

Plusieurs préparations de somatropine sont commercialisées au Canada, dont Genotropin, qui est indiqué pour le traitement du DHC de l'enfant et dont la dose de 0,16 à 0,24 mg/kg de poids corporel par semaine est fractionnée en six ou sept injections administrées 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 néfastes.

L'objectif de l'examen méthodique est de comparer les avantages et les effets néfastes de Genotropin à ceux des autres préparations de somatropine pour le traitement du DHC de l'enfant.

Indication faisant l'objet de l'examen
Traitement à long terme des enfants qui présentent un retard de croissance imputable à une sécrétion insuffisante d'hormone de croissance
Critère d'inscription aux listes de médicaments demandé par le commanditaire
Inscription de la même façon que les autres préparations d'hormone de croissance

Résultats et interprétation

Études retenues

L'examen a porté sur deux essais contrôlés, randomisés et en groupes parallèles menés auprès d'enfants ayant un DHC. Un essai ouvert de phase III (Romer et al., n = 89; durée de six mois) mené en Europe a comparé Genotropin administré par voie sous-cutanée à raison de 0,03 mg/kg par jour et Omnitrope administré par voie sous-cutanée à raison de 0,03 mg/kg par jour. L'essai de Shih et al. (n = 15; durée de douze mois) mené à Taiwan a comparé Genotropin (0,1 UI/kg par jour), Humatrope (0,1 UI/kg par jour) et Saizen (0,2 UI/kg trois fois par semaine). L'essai de Romer et al. était une étude d'équivalence pour laquelle la marge d'équivalence définie au préalable était de ± 2 cm par année pour la vitesse de croissance staturale. Les critères d'évaluation primaires des deux essais étaient tous liés à la taille (Romer et al. : taille, score de déviation standard de la taille [SDST], vitesse de croissance staturale [VCS] et score de déviation standard de la vitesse de croissance staturale [SDSVCS]); Shih et al. : taille, VCS et SDST).

Effacité

Au cours des deux essais retenus, l'augmentation moyenne de la taille entre le début et la fin de l'étude (soit après neuf ou douze mois) chez les enfants ayant un DHC a été de 8 à 11 cm pour toutes les préparations de somatotrope (Genotropin, Omnitrope, Humatrope et Saizen). Au cours de l'étude de Romer et al., la différence ajustée en fonction de la valeur initiale entre Omnitrope et Genotropin pour ce qui est du changement de la VCS n'était pas statistiquement significative après neuf mois de traitement, ayant été de -0,20 cm par année (intervalle de confiance [IC] de 95 % : -1,34 à 0,94). Comme l'IC de 95 % n'a pas dépassé ± 2 cm par année, on peut considérer comme équivalent l'effet de Genotropin et d'Omnitrope sur la VCS. De plus, au cours de l'étude de Romer et al., il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre Genotropin et Omnitrope pour ce qui est du changement de la taille et du SDST pendant neuf mois, le changement de la taille ayant été de 0,23 cm (IC de 95 % : -0,59 à 1,06) et le changement du SDST, de 0,12 (IC de 95 % : -0,06 à 0,30).

Au cours de l'étude de Shih et al., les résultats pour ce qui est de trois mesures de la croissance linéaire (taille, SDST et VCS) ont systématiquement été inférieurs chez les patients recevant Humatrope par rapport à ceux recevant Saizen ou Genotropin. Le compte rendu ne précise toutefois pas si les différences entre les traitements étaient statistiquement significatives et, compte tenu de la petite taille de l'échantillon, une telle analyse est peu susceptible de donner des résultats significatifs. Par conséquent, en ce qui concerne l'efficacité relative, les résultats les plus crédibles sont ceux de l'étude de Romer et al., qui a comparé uniquement Genotropin et Omnitrope.

Les données disponibles sont en outre limitées en raison de la courte durée des essais et du lien incertain entre l'accélération à court terme de la croissance et la taille adulte finale. De plus, les essais retenus n'ont pas examiné les répercussions du traitement par la somatotrope sur la qualité de vie.

Effets néfastes

Les effets néfastes semblent avoir été sous-déclarés au cours de l'essai de Shih et al. Les auteurs de cet essai ont en effet affirmé qu'aucun événement indésirable n'avait été observé au cours de l'année qu'a duré l'essai, ce qui semble douteux; il est plus probable qu'on ait plutôt mal rendu compte de l'incidence des événements indésirables. Au cours de l'étude de Romer et al., il y a eu peu de différences notables entre Genotropin et Omnitrope pour ce qui est des événements indésirables, sauf pour l'hypothyroïdie (aucun cas dans le groupe traité par Genotropin et cinq cas dans le groupe traité par Omnitrope); toutefois, en raison de la petite taille de l'échantillon, on ne peut tirer de conclusions définitives sur l'innocuité relative des deux médicaments. Au cours de l'étude de Romer et al., l'augmentation par rapport au début de l'étude de la concentration de facteur de croissance analogue à l'insuline de type 1 a été légèrement plus marquée dans le groupe traité par Genotropin que dans le groupe traité par Omnitrope (différence de 18,3 ng/mL), mais la différence entre les groupes n'a pas été jugée cliniquement significative.

En raison de leur courte durée et de la petite taille de leur échantillon, ni l'une ni l'autre des études ne présente de données significatives sur les effets néfastes à long terme, y compris la mortalité et la survenue de tumeurs malignes. Selon des données d'observation, il semblerait que l'incidence de la mortalité toutes causes confondues soit plus élevée chez les personnes qui ont été traitées par la somatotrope pendant l'enfance que dans la population générale, mais le rôle de la somatotrope dans la hausse de l'incidence de la mortalité est nébuleux.

Autres considérations

Diverses préparations de somatotrope commercialisées au Canada sont indiquées pour le traitement du DHC chez l'enfant et leurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont semblables. Il y a des différences entre les produits disponibles pour ce qui est de la forme galénique, du dispositif d'injection et du coût. Le produit est en général choisi en fonction des préférences du patient et/ou des parents, en consultation avec le clinicien.

Sommaire de l'examen pharmacoéconomique

Genotropin (somatotrope) 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 enfants ayant un DHC¹. Pour cette analyse, il a postulé – sur la foi d'un essai ayant comparé Genotropin à Omnitrope pour le traitement du DHC chez les enfants² – 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 Programme commun d'évaluation des médicaments fondés sur un prix confidentiel de [REDACTED] \$ par milligramme, le coût quotidien de la dose maximale de Genotropin ([REDACTED] \$; 0,16 mg/kg à 0,24 mg/kg par semaine) est inférieur à celui d'Humatrope (77 \$; 0,18 mg/kg à 0,30 mg/kg par semaine), Nutropin (64 \$; jusqu'à 0,3 mg/kg par semaine), Saizen (59 \$; 0,20 mg/kg à 0,24 mg/kg par semaine) et Omnitrope (42 \$; 0,025 mg/kg à 0,035 mg/kg par jour).

Conclusions

Le Programme commun d'évaluation des médicaments a repéré deux essais contrôlés et randomisés menés auprès d'enfants ayant un DHC pour comparer Genotropin aux autres préparations de somatotrope commercialisées au Canada. On a jugé que l'étude de Shih et al. n'avait pas la puissance voulue pour donner des résultats significatifs. Les résultats de l'étude de Romer et al. donnent à penser que Genotropin a eu des effets semblables à ceux d'Omnitrope sur la croissance linéaire pendant une période de neuf mois. Il n'y a pas assez de données dans les essais examinés sur l'efficacité et l'innocuité relatives de Genotropin et des autres préparations de somatotrope commercialisées au Canada, surtout en ce qui a trait à la taille finale, à la qualité de vie liée à la santé et aux événements indésirables peu fréquents ou précédés d'une longue période de latence.

TABLEAU 1 : SYNTHÈSES DES RÉSULTATS

Critères d'évaluation	Romer et al.		Shih et al.		
	Genotropin N = 45	Omnitrope N = 44	Genotropin N = 5	Humatrope N = 5	Saizen N = 5
Taille, cm					
Changement moyen par rapport au début de l'étude	8,4	8,6	11,3	9,4	11,1
Différence de changement entre les groupes (IC de 95 %)	0,23 (-0,59 à 1,06)		ND		
VCS, cm par année					
Changement moyen par rapport au début de l'étude	6,8	6,9	7,9	5,4	7,4
Différence de changement entre les groupes (IC de 95 %)	-0,20 (-1,34 à 0,94)		ND		
SDST					
Changement moyen par rapport au début de l'étude	0,67	0,73	1,33	0,66	1,06
Différence de changement entre les groupes (IC de 95 %)	0,12 (-0,06 à 0,30)		ND		
SDSVCS					
Changement moyen par rapport au début de l'étude	7,28	8,14	ND		
Différence de changement entre les groupes (IC de 95 %)	0,76 (-0,57 à 2,10)		ND		
RRÉI, N (%)	0		0		
Sujets ayant présenté un ÉIG, N (%)	ND		0		
IGF-1					
Changement moyen par rapport au début de l'étude	172,6 ng/mL	154,3 ng/mL	0,74 U/mL	1,19 U/mL	1,47 U/mL
Différence de changement entre les groupes ^a	18,3		Genotropin : -0,45 vs Humatrope; -0,73 vs Saizen		

ÉIG = évènement indésirable grave; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; IGF-1 = facteur de croissance insulino-mimétique de type 1; ND = non déclaré; RRÉI = retrait en raison d'évènements indésirables; SDST = score de déviation standard de la taille; SDSVCS = score de déviation standard de la vitesse de croissance staturale; VCS = vitesse de croissance staturale

^a Calculée par le PCEM