

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Mécasermine (Increlex)

Indication : Dans le traitement du retard de croissance chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 18 ans présentant un déficit primaire grave confirmé en facteur de croissance insulino-mimétique de type 1.

Promoteur : Ipsen Biopharmaceuticals Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement d'Increlex?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Increlex dans le traitement du retard de croissance chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 18 ans présentant un déficit primaire grave confirmé en facteur de croissance insulino-mimétique de type 1 (IGF-1), sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Increlex ne doit être remboursé que chez les patients âgés d'au moins deux ans ayant reçu un diagnostic confirmé de déficit primaire grave en IGF-1 et chez qui les lames épiphysaires ne sont pas encore soudées.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Increlex doit être prescrit par un endocrinologue pédiatre et ne doit pas être prescrit en combinaison avec un traitement par hormone de croissance recombinante, et son prix doit être réduit.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes issues d'un essai clinique montrent qu'Increlex augmente la vitesse de croissance chez les enfants dont les épiphyses ne sont pas encore soudées et qui ont reçu un diagnostic de retard de croissance attribuable à un déficit primaire grave en IGF-1.
- Increlex pourrait combler certains besoins importants pour les patients, car il améliore les indicateurs de croissance.
- À la lumière de l'évaluation de l'ACMTS des données probantes économiques relatives à la santé, Increlex ne représente pas un ajout utile pour le système de santé au prix indiqué et son prix doit être réduit d'au moins 92 %.
- Le remboursement d'Increlex devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics 35 982 122 \$ sur trois ans.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le déficit primaire grave en IGF-1?

Il s'agit d'un trouble génétique rare caractérisé par une très petite taille. Au Canada, on estime qu'environ 5 cas de déficit primaire grave en IGF-1 sont diagnostiqués par année, soit 1 cas sur 77 000 naissances.

Besoins non comblés en contexte de déficit primaire grave en IGF-1

Un besoin est à combler en matière de traitement qui améliore la croissance, la force cardiaque, la capacité pulmonaire et la solidité des os.

Combien coûte Increlex?

On s'attend à ce que le traitement par Increlex coûte environ 183 416 \$ par patient par année, en supposant un poids corporel moyen de 14,1 kg. Le coût d'Increlex variera en fonction du poids du patient.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de la mécasermine dans le traitement du retard de croissance chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans présentant un déficit primaire grave confirmé en IGF-1, sous réserve des conditions énumérées dans le tableau 1.

Justification

Un essai clinique de phase III multicentrique, à un seul groupe de traitement et mené en mode ouvert (essai 1419, N = 92) chez des enfants dont les épiphyses ne sont pas encore soudées et qui ont reçu un diagnostic de retard de croissance attribuable à un déficit primaire grave en IGF-1 (associé à soit des anomalies du récepteur de l'hormone de croissance [GH] ou une délétion du gène codant pour la GH et à la présence d'anticorps contre la GH) montre qu'au cours de la première année de traitement par la mécasermine, la vitesse de croissance moyenne (écart type [ÉT]) passe de 2,6 (1,7) cm/an au début de l'essai à 8,0 (2,3) cm/an ($P < 0,0001$) après un an. La vitesse de croissance (ÉT) pour les années 2 à 8 demeure supérieure à celle du début de l'essai (c.-à-d. 5,9 [1,7] cm/an pour l'année 2 et 4,4 [1,5] cm/an pour l'année 8). Compte tenu de l'ensemble des données probantes, le CCEM conclut que la mécasermine comble certains besoins soulevés dans les observations transmises par le groupe de défense des intérêts des patients en améliorant les résultats relatifs aux critères d'évaluation de la croissance. Bien que les observations du groupe de patients soulèvent le besoin d'un traitement qui améliore également la force cardiaque, la capacité pulmonaire et la solidité des os, on ne dispose d'aucune donnée probante pour ces critères d'évaluation.

Le rapport cout/efficacité de la mécasermine est très incertain en raison de l'absence de données solides sur l'évaluation clinique et l'innocuité par rapport au traitement symptomatique optimal (TSO). Les répercussions de l'augmentation prévue de la taille sur la qualité de vie des patients tout au long de leur vie sont également incertaines. Ainsi, il n'est pas possible d'estimer le rapport cout/efficacité d'un scénario de référence chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans présentant un déficit primaire grave confirmé en IGF-1. Le Comité examine les analyses exploratoires effectuées par l'ACMTS et détermine que le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) est probablement plus proche de l'estimation de 624 249 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée et que la mécasermine n'est pas rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ. Une réduction de prix de la mécasermine de 92 % serait nécessaire pour être en mesure d'obtenir un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ comparativement au TSO.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
<p>1. Le traitement peut être entrepris chez le patient âgé d'au moins deux ans dont les épiphyses ne sont pas encore soudées et présentant un diagnostic confirmé de déficit primaire grave en IGF-1, défini comme suit :</p> <p>1.1. Le patient présente une mutation génétique reconnue comme provoquant un déficit primaire grave en IGF-1;</p> <p>1.2. Le patient présente les caractéristiques cliniques et biochimiques du déficit primaire grave en IGF-1.</p>	<p>Les patients recrutés dans l'essai 1419 sont des enfants âgés d'au moins 18 mois dont les épiphyses ne sont pas encore soudées et montrant un retard de croissance attribuable à un déficit primaire grave en IGF-1 associé à soit des anomalies du récepteur de la GH ou une délétion du gène codant pour la GH et à la présence d'anticorps contre la GH.</p> <p>Le clinicien expert mentionne que la désignation des patients atteints d'un déficit primaire grave en IGF-1 qui bénéficieraient du traitement par la mécasermine devrait s'effectuer sur la base d'un dépistage génétique, de la présence d'anticorps contre la GH, d'un taux faible de globuline liant la GH ou d'épreuves diagnostiques biochimiques claires comme une faible réponse de l'IGF-1 à l'hormone de croissance. Les autres causes d'insuffisance staturale (p. ex., alimentation et maladies chroniques) doivent être exclues.</p>
Cessation	
<p>2. Le traitement par la mécasermine cesse dans les éventualités suivantes :</p> <p>2.1. vitesse de croissance inférieure à 1 cm par six mois ou à 2 cm par année;</p> <p>2.2. âge osseux supérieur à 16 ans chez les garçons et à 14 ans chez les filles.</p>	<p>Le clinicien expert indique que le traitement par la mécasermine devrait cesser si l'âge osseux des patients est supérieur à 16 ans chez les garçons et à 14 ans chez les filles, ou si la vitesse de croissance est inférieure à 1 cm par six mois ou à 2 cm par année.</p>
Prescription	
<p>3. Le patient est suivi par un endocrinologue pédiatre.</p>	<p>Il est important d'examiner avec attention le diagnostic et le suivi du patient atteint d'un déficit primaire grave en IGF-1 pour veiller à ce que la mécasermine soit prescrite aux patients chez lesquels il est le plus approprié.</p>
<p>4. La mécasermine n'est pas prescrite en combinaison avec un traitement par une GH recombinante.</p>	<p>Par définition, on ne s'attend pas à ce que le patient présentant un déficit primaire grave confirmé en IGF-1 réponde adéquatement à un traitement par une GH exogène.</p>
Prix	
<p>5. Une réduction du prix.</p>	<p>Le rapport cout/efficacité de la mécasermine est très incertain. Étant donné l'absence de données solides sur l'évaluation clinique et l'innocuité par rapport au TSO, de même que l'incertitude des répercussions de l'augmentation de la taille sur la qualité de vie liée à la santé sur un horizon temporel de la vie entière, l'ACMTS n'a pu réaliser une analyse de scénario de référence. Elle a plutôt effectué des analyses exploratoires dans lesquelles elle a modifié des paramètres clés du modèle. Ces analyses indiquent qu'une réduction de prix d'au moins 92 % est nécessaire pour atteindre un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ.</p>

GH = hormone de croissance; IGF-1 = facteur de croissance insulino-mimétique de type 1

Mise en œuvre

Les facteurs qui pourraient influencer sur la capacité des régimes d'assurance médicaments à mettre en œuvre une recommandation de remboursement, soulevés par le CCEM et les régimes, sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Conseils de mise en œuvre du CCEM

Condition du tableau 1	Considérations et conseils
1.1	Le CCEM indique que le diagnostic de déficit primaire grave confirmé en IGF-1 est approprié lorsque le patient présente des anomalies génétiques connues ou des anticorps contre la GH; toutefois, le dépistage génétique pour confirmer ce diagnostic n'est pas accessible dans toutes les provinces et tous les territoires. Étant donné l'accessibilité limitée de ces tests et le fardeau des coûts que leur implantation imposerait aux systèmes de santé publics, le CCEM recommande que l'on exige du promoteur qu'il couvre le coût de ces tests partout au Canada et s'assure de leur accessibilité au besoin.
1.2	Lorsqu'il n'y a pas de dépistage génétique pour confirmer la présence d'un déficit primaire grave en IGF-1, son diagnostic peut ne pas être facile à poser, et ce ne sont pas toutes les causes de déficit primaire grave en IGF-1 qui ont des marqueurs génétiques connus. Le CCEM recommande que lorsqu'on ne peut identifier une mutation connue pour confirmer le déficit primaire grave en IGF-1, il faut que le diagnostic, le besoin d'un traitement par la mécasermine et le besoin continu d'un traitement par la mécasermine soient confirmés par plus d'un endocrinologue pédiatre. Le CCEM reconnaît que comme certaines provinces et certains territoires n'ont peut-être pas accès à un nombre suffisant d'endocrinologues pédiatres pour mettre en œuvre cette recommandation, les régimes d'assurance médicaments publics devraient envisager la possibilité de profiter d'une expertise clinique élargie à d'autres provinces ou territoires qui permettrait de confirmer le diagnostic de déficit primaire grave en IGF-1.
1.2	Le CCEM indique que les principales caractéristiques cliniques et biochimiques du déficit primaire grave en IGF-1 se définissent de la façon suivante : <ul style="list-style-type: none"> • score z de la taille inférieur ou égal à -3,0; • taux d'IGF-1 initial inférieur au 2,5^e percentile pour l'âge et le sexe; • taux de GH aléatoire ou stimulé supérieur à 10 ng/ml et échec à un test de production d'IGF-1 en ne parvenant pas à augmenter le taux d'IGF-1 de 50 ng/ml en réponse à la GH exogène; • exclusion des formes secondaires de déficit en IGF-1 (malnutrition, hypopituitarisme, hypothyroïdie ou traitement prolongé par des stéroïdes anti-inflammatoires à doses pharmacologiques).

GH = hormone de croissance; IGF-1 = facteur de croissance insulino-mimétique de type 1

Points de discussion

- La mécasermine est le premier traitement approuvé par Santé Canada contre le déficit primaire grave en IGF-1, et ce médicament comblerait un besoin chez les patients ayant reçu un diagnostic de cette maladie.
- En raison des limites du plan de l'essai 1419, il n'est pas possible de déterminer avec certitude l'importance clinique des variations de la taille pendant le traitement ni dans quelle mesure les variations de la taille et de la vitesse de croissance observées diffèrent de celles des patients non traités. Le clinicien expert fait remarquer au CCEM qu'en général, une vitesse de croissance d'au moins 2 cm par année (ou 1 cm par six mois) est jugée suffisante pour poursuivre le traitement par la mécasermine, à l'instar de ce qui se fait dans la pratique clinique chez les patients traités par la GH contre un déficit en GH.

- L'essai 1419 n'évalue pas la qualité de vie liée à la santé (QVLS); par conséquent, le CCEM ne peut tirer de conclusions concernant le bénéfice potentiel de la mécasermine sur le plan de la QVLS.
- L'essai 1419 n'examine pas de critères d'évaluation clinique autres que la taille; par conséquent, le CCEM ne peut tirer de conclusions concernant le bénéfice potentiel de la mécasermine sur le plan d'autres critères d'évaluation clinique comme la force cardiaque, la capacité pulmonaire et la solidité des os.

Contexte

La mécasermine est approuvée par Santé Canada dans le traitement du retard de croissance chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à 18 ans présentant un déficit primaire grave confirmé en IGF-1. Ce déficit se caractérise par un score z de la taille d'au moins $-3,0$, un taux d'IGF-1 initial inférieur au 2,5^e percentile pour l'âge et le sexe, un taux de GH adéquat et une exclusion des formes secondaires de déficit en IGF-1, comme la malnutrition, l'hypopituitarisme, l'hypothyroïdie ou le traitement prolongé par des stéroïdes antiinflammatoires à doses pharmacologiques. Les patients atteints d'un déficit primaire grave en IGF-1 comprennent les cas de mutation du gène du récepteur de la GH/syndrome de Laron, d'altération de la signalisation en aval du récepteur de la GH et d'altération du gène de l'IGF-1. Ces patients ne présentent pas un déficit en GH et par conséquent, un traitement par une hormone de croissance exogène ne leur convient pas. La mécasermine est un facteur de croissance insulino-mimétique humain de type 1 produit grâce à la technique de l'ADN recombinant. Elle est offerte en flacons multidoses de 5 ml, chaque flacon contenant 4 ml (40 mg) de solution. La dose de départ recommandée par Santé Canada est de 0,04 à 0,08 mg/kg (de 40 à 80 µg/kg), administrée deux fois par jour par injection sous-cutanée (SC).

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le CCEM s'est penché sur les renseignements suivants :

- une revue portant sur un essai clinique mené chez des enfants âgés d'au moins 18 mois dont les épiphyses ne sont pas encore soudées et qui doivent avoir reçu un diagnostic confirmé de déficit primaire grave en IGF-1;
- les observations de patients recueillies par le groupe de défense des intérêts des patients ICOSEP (International Coalition of Organizations Supporting Endocrine Patients);
- les commentaires des régimes publics d'assurance médicaments qui participent au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un clinicien spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement du déficit primaire grave en IGF-1;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

L'ACMTS a reçu les observations provenant d'un groupe de défense des intérêts des patients, à savoir l'ICOSEP. Ce groupe insiste sur l'importance de diagnostiquer et de traiter le déficit primaire grave en IGF-1 rapidement chez l'enfant pour réduire les problèmes médicaux inutiles tout au long de sa vie. Bien que la petite taille soit le symptôme le plus visible du déficit primaire grave en IGF-1, les conséquences de cette affection sont plus profondes que seulement la taille et affectent la vie quotidienne des enfants. Par exemple, des activités de tous les jours comme sortir du lit, jouer avec les autres et se concentrer sur certaines tâches peuvent demander des efforts considérables. La situation des enfants atteints d'un déficit primaire grave en IGF-1 qui n'est pas traité ne s'améliorera pas; par conséquent, des soins spécialisés toute la vie durant peuvent s'avérer nécessaires si le déficit n'est pas traité.

Clinicien expert consulté par l'ACMTS

L'ACMTS a reçu les commentaires d'un clinicien spécialiste expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge du déficit primaire grave en IGF-1. Il indique qu'il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement contre le déficit primaire grave en IGF-1; la mécasermine serait donc un traitement de première intention dans les cas de diagnostic clair de déficit primaire grave en IGF-1 ou de présence d'anticorps contre la GH. Il estime que la mécasermine est indiquée lorsque les critères cliniques et biochimiques (score z de la taille inférieur ou égal à $-3,0$, taux d'IGF-1 initial inférieur au 2,5^e percentile pour l'âge et le sexe et taux de GH adéquat) sont appuyés par un diagnostic génétique ou la présence d'anticorps contre la GH (après avoir exclu les autres causes d'insuffisance staturale comme l'alimentation ou les maladies chroniques).

Le clinicien expert insiste sur le fait que l'établissement d'un diagnostic génétique serait l'idéal avant d'avoir recours à la mécasermine, mais il reconnaît que cela provoquerait un changement dans le paradigme thérapeutique actuel à l'échelle du diagnostic, car beaucoup de provinces et territoires canadiens ont un accès limité aux tests nécessaires pour établir un diagnostic définitif du déficit primaire grave en IGF-1. En outre, on ne connaît pas toutes les causes génétiques de ce déficit, et à l'heure actuelle, moins de la moitié des cas montrent une variante génétique identifiable. Si les critères cliniques et biochimiques mentionnés plus haut ne sont pas confirmés par un diagnostic génétique (mutation du gène du récepteur de la GH/syndrome de Laron, altération de la signalisation en aval du récepteur de la GH et altérations du gène de l'IGF-1) ou la présence d'anticorps contre la GH, le clinicien expert suggère que les décisions relatives au traitement soient éclairées par un comité de cliniciens experts pour éviter l'erreur de diagnostic et le surtraitement. Il se peut que ce ne soit pas réalisable, car peu de cliniciens canadiens possèdent une expérience concrète dans le domaine du diagnostic et du traitement du déficit primaire grave en IGF-1; toutefois, les médecins expérimentés dans la prise en charge des troubles de croissance endocriniens chez l'enfant peuvent également faire partie de ce comité.

Les patients susceptibles de montrer une réponse d'importance clinique à la mécasermine sont ceux présentant un déficit primaire grave en IGF-1 attribuable à un défaut génétique de la voie GH-IGF-1, ceux qui montrent des signes biochimiques de récepteurs inappropriés de la GH et ceux qui présentent des anticorps contre la GH ou une résistance à la GH. Le traitement devrait commencer le plus tôt possible pour maximiser la croissance staturale et devrait cesser lorsque la vitesse de croissance est inférieure à 1 cm par six mois ou à 2 cm

par année. Un âge osseux avoisinant l'âge adulte (c.-à-d. supérieur à 16 ans chez les garçons et à 14 ans chez les filles) est un autre indicateur d'arrêt du traitement utilisé généralement (chez les patients traités par la GH contre un déficit en GH). Les critères d'évaluation les plus importants pour évaluer la réponse au traitement sont la vitesse de croissance et la taille définitive.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les facteurs clés suivants pourraient influencer sur la mise en œuvre d'une recommandation de l'ACMTS concernant la mécasermine :

- amorçage du traitement;
- poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement;
- cessation du traitement;
- généralisabilité des résultats d'essais à la population des provinces et territoires;
- prestation de soins.

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions potentielles de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Tableau 3 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Questions de mise en œuvre	Réponse
Amorçage du traitement	
<p>Un ensemble de syndromes d'insensibilité à la GH pourrait répondre au traitement par la mécasermine, mais certains d'entre eux peuvent également répondre à des doses relativement élevées de GH.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le dépistage moléculaire des mutations du gène du récepteur de la GH est-il accessible partout au pays pour établir un diagnostic définitif du déficit primaire grave en IGF-1? • Les critères d'admissibilité au traitement par la mécasermine devraient-ils comprendre l'essai d'un traitement par la GH pendant de trois à six mois, à moins que le diagnostic du déficit primaire grave en IGF-1 soit définitif (p. ex., par dépistage moléculaire)? 	<p>Le CCEM partage l'avis du clinicien expert selon lequel les patients présentant un déficit en GH vont probablement répondre au traitement par la mécasermine. À l'inverse, les patients atteints d'un déficit primaire léger en IGF-1 peuvent également répondre à de fortes doses de GH. Les lignes directrices de la Pediatric Endocrine Society recommandent d'amorcer sans tarder un traitement par la mécasermine chez les patients présentant une altération de la signalisation hormonale dont on sait qu'elle ne répond pas au traitement par la GH; il s'agit des patients présentant un taux très faible ou indétectable de GHBP ou une mutation confirmée du gène du récepteur de la GH, des anticorps neutralisant la GH et d'autres mutations connues de gènes associés au déficit primaire grave en IGF-1 (p. ex., mutations du gène STAT5b et délétion ou mutation du gène IGF-1). Le clinicien expert consulté par l'ACMTS affirme que le dépistage moléculaire des mutations du gène du récepteur de la GH (ou autres mutations connues associées au déficit primaire grave en IGF-1) serait la solution idéale; toutefois, bien que ce dépistage existe, certaines provinces et certains territoires canadiens y ont difficilement accès et il coûte cher. En outre, le dépistage moléculaire sera toujours limité aux causes génétiques connues de déficit primaire grave en IGF-1. Les lignes directrices mentionnent que le dépistage génétique est souhaitable pour les patients chez qui l'incertitude diagnostique pose problème, afin de mieux orienter le plan thérapeutique.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
	<p>Le CCEM mentionne que même si des lignes directrices indiquent qu'il est acceptable de tenter un traitement par des GH chez les patients présentant un déficit en IGF-1 inexplicé, aucune donnée probante concrète ne vient appuyer cette pratique, et cela pourrait entraîner l'utilisation d'une dose plus forte que celle recommandée par Santé Canada.</p>
<p>Dans l'essai 1419, 21 patients (sur 92) ont reçu le leuprolide pour retarder la puberté et prolonger la période de croissance afin de tenter d'atteindre une taille définitive plus élevée.</p> <p>Le leuprolide sera-t-il utilisé dans la pratique clinique pour retarder la puberté et prolonger la période de croissance chez les patients traités par la mécasermine?</p>	<p>Le CCEM indique que dans l'essai 1419, bien qu'il soit impossible d'évaluer statistiquement l'effet du leuprolide sur la taille définitive en raison du petit nombre de patients et du grand nombre d'influences possibles sur la taille définitive, la majorité des patients (18 sur 21) ayant reçu le leuprolide en combinaison avec la mécasermine ont obtenu soit une légère amélioration ou une diminution de leur score z de la taille. De plus, le leuprolide administré en combinaison avec la mécasermine semble avoir réussi à augmenter le score z de la taille chez seulement 3 des 21 patients. Dans la pratique clinique, l'utilisation du leuprolide en combinaison avec la mécasermine pourrait être envisagée par le spécialiste et s'effectuer au cas par cas.</p> <p>Le clinicien expert mentionne au CCEM que bien qu'il ne s'agisse pas d'une indication approuvée, certains cliniciens prescriraient le leuprolide aux patients atteints d'un déficit primaire grave en IGF-1 pour prolonger la période de croissance (à savoir chez les patients s'approchant de la fin de leur période de croissance ou chez ceux dont l'âge osseux augmente rapidement). La décision de prescrire le leuprolide serait prise au cas par cas.</p>
Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement	
<p>Les critères d'évaluation principaux de l'efficacité de l'essai 1419 sont la vitesse de croissance et la taille quasi définitive par rapport au début de l'essai.</p> <p>Une fois qu'un patient a commencé son traitement par la mécasermine, est-il approprié de le poursuivre si les résultats relatifs à la vitesse de croissance ne sont pas semblables à ceux de l'essai clinique au moment d'une consultation annuelle (p. ex., $8 \pm 2,3$ cm/an au cours de l'année 1) ou considère-t-on que les cibles de croissance sont propres à chaque patient de manière à ce qu'une fois le traitement amorcé, celui-ci se poursuive essentiellement jusqu'à ce que le patient ait 18 ans?</p>	<p>À l'instar du clinicien expert, le CCEM estime que lorsqu'un patient commence un traitement par la mécasermine, celui-ci doit se poursuivre tant et aussi longtemps que la vitesse de croissance est égale ou supérieure à 1 cm par six mois ou à 2 cm par année ou jusqu'à ce que le patient atteigne sa taille quasi définitive selon les critères relatifs à l'âge osseux (c.-à-d., âge osseux supérieur à 16 ans chez les garçons et à 14 ans chez les filles). En général, on constatera la meilleure réponse au cours de la première année du traitement. L'âge osseux fournit plus d'information que l'âge chronologique lorsque vient le temps de décider du moment où arrêter le traitement.</p>
Cessation du traitement	
<p>Dans les données soumises, la période moyenne de suivi des patients est de huit ans.</p> <p>Si les patients répondent au traitement par la mécasermine, à quel moment devrait-il être arrêté? Est-ce après huit ans (selon la période moyenne de suivi provenant des essais cliniques), à 18 ans (car la mécasermine n'est pas indiquée chez les patients plus âgés) ou après la confirmation radiologique de l'ossification des lames épiphysaires?</p>	<p>Le CCEM convient avec le clinicien expert que le traitement devrait cesser lorsque l'augmentation de la taille est inférieure à 1 cm par six mois ou à 2 cm par année, ou que le patient a atteint sa taille quasi définitive selon les critères relatifs à l'âge osseux (c.-à-d. âge osseux supérieur à 16 ans chez les garçons et à 14 ans chez les filles).</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
Généralisabilité	
<p>Le syndrome de Laron présente également des manifestations cliniques autres que la petite taille : petit périmètre crânien, visage caractéristique avec nez en lorgnette et front proéminent, retard de la maturation squelettique, organes génitaux et testicules de petite taille, membres courts par rapport au tronc et composition corporelle anormale accompagnée d'une ostéopénie et d'une obésité.</p> <p>Existe-t-il des données probantes montrant que la mécasermine procure un bénéfice pour ces autres manifestations?</p>	<p>Le CCEM est d'accord avec le clinicien expert pour dire que le traitement par la mécasermine vise surtout à améliorer la vitesse de croissance et la taille définitive des patients atteints d'un déficit primaire grave en IGF-1. Aucune donnée probante tirée des essais ne montre un effet bénéfique de la mécasermine sur d'autres manifestations cliniques du syndrome de Laron.</p>
Prestation de soins	
<p>La monographie du produit signale clairement qu'après la mise en marché du médicament, il y a eu des déclarations de tumeurs bénignes et malignes chez les enfants et les adolescents traités par la mécasermine, car l'IGF-1 joue un rôle dans l'apparition et la progression de tumeurs.</p> <p>Les bénéfices de la mécasermine (c.-à-d. augmentation de la taille) l'emportent-ils sur les effets néfastes potentiels de son utilisation?</p>	<p>Le CCEM partage l'avis du clinicien expert selon lequel il n'y a pas suffisamment de données pour tirer des conclusions solides sur le rapport entre les bénéfices et les effets néfastes chez les patients traités par la mécasermine contre le déficit primaire grave en IGF-1.</p> <p>Le clinicien expert mentionne au CCEM que dans la pratique clinique, le rapport entre les bénéfices et les effets néfastes doit être abordé individuellement avec chaque patient et son parent ou tuteur. Pour prendre une décision éclairée, il faut expliquer aux patients et à leurs parents ou tuteurs que le risque d'apparition de tumeurs bénignes et malignes chez les enfants atteints d'un déficit primaire grave en IGF-1 est plus faible que chez les enfants en bonne santé qui n'en sont pas atteints (car l'IGF-1 joue un rôle dans l'apparition et la progression de tumeurs bénignes et malignes). Le traitement par la mécasermine peut augmenter le risque de tumeurs bénignes et malignes, bien que le lien entre la mécasermine et ce risque soit incertain. On dispose de meilleures données chez les patients atteints d'un déficit en GH, et les résultats à long terme concernant les cancers sont rassurants.</p>

GH = hormone de croissance; GHBP = protéine de liaison de l'hormone de croissance; IGF-1 = facteur de croissance insulino-mimétique de type 1

Données probantes cliniques

Essai pivot

Description de l'étude

La revue systématique porte sur un essai pivot (essai 1419). Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à un seul groupe de traitement, mené en mode ouvert, commandité par des chercheurs et comportant des données couplées tirées de quatre essais menés antérieurement (F0206S, F0375G, F0632G et F0671G). De ces essais, trois sont à un seul groupe de traitement et menés en mode ouvert (F0206S, F0632G et F0671G), un est commandité par des chercheurs (F0206S) et un est multicentrique (F0671G). L'essai F0375G (n = 8) est un essai croisé mené à double insu contre placebo d'une durée de 27 mois, comprenant 6 mois de traitement par la mécasermine ou le placebo, suivis d'une parenthèse

thérapeutique de 3 mois, d'une période de permutation des groupes de 6 mois et d'une phase de prolongation de 12 mois en mode ouvert. Dans cet essai, une répartition aléatoire simple est utilisée pour assigner les patients au groupe de traitement initial. Comme la vitesse de croissance était un critère d'évaluation objectif et que l'on s'attendait à ce que les vitesses de croissance à long terme dans les quatre autres essais soient considérablement supérieures à celles de départ et aux résultats historiques chez les enfants non traités atteints d'un déficit primaire grave en IGF-1, il n'a pas été jugé nécessaire d'utiliser un groupe témoin randomisé dans les essais qui ont suivi.

Cette série d'essais vise à déterminer l'innocuité et l'efficacité du traitement de remplacement de l'IGF-1 à long terme par la mécasermine par voie SC dans le traitement du retard de croissance chez l'enfant atteint d'un déficit primaire grave en IGF-1. Le couplage des données provenant des patients ayant participé aux essais antérieurs a permis d'analyser les données de chaque patient individuellement et en bloc par rapport au reste de la population traitée. Bon nombre des patients de l'essai 1419 recevaient un traitement en continu par la mécasermine depuis de nombreuses années et à la fin d'un essai donné, ils passaient du protocole de cet essai à celui d'un nouvel essai. Tous les patients des essais F0206S, F0375G et F0632G ont été recrutés par la suite dans l'essai F0671G. Tous les patients (sauf un) de l'essai F0671G ont été recrutés par la suite dans l'essai 1419. Le rapport des essais intégrés comprend les résultats des patients des cinq essais menés dans deux centres de recherche aux États-Unis en collaboration avec des centres situés dans 23 pays dans le monde. Deux patients canadiens en font partie.

Les patients admissibles à l'essai 1419 présentent un score z de la taille inférieur à -2 pour l'âge et le sexe, un taux de croissance inférieur au 50^e percentile pour l'âge et le sexe depuis plus de six mois avant le début de l'essai, un score z de l'IGF-1 inférieur à -2 pour l'âge et le sexe et des épiphyses non soudées, et sont âgés de plus de 18 mois (mention d'aucune limite supérieure d'âge). Pour les patients atteints du syndrome d'insensibilité à l'hormone de croissance (SIGH) et du syndrome de Laron, ils doivent présenter un taux de GH aléatoire ou stimulé supérieur à 10 ng/ml et avoir échoué à un test de production d'IGF-1 en ne parvenant pas à augmenter le taux d'IGF-1 de 50 ng/ml en réponse à la GH exogène. Les patients présentant un SIGH et une délétion du gène codant pour la GH doivent montrer la présence d'anticorps contre la GH exogène par une capacité de liaison supérieure à 10 µg/ml. Les patients ne sont pas admissibles à l'essai 1419 dans les situations suivantes : cancer actif ou antécédents de cancer, retard de croissance attribuable à d'autres motifs, traitement par des corticostéroïdes ou autres médicaments qui influent sur la croissance et anomalie d'importance clinique à l'électrocardiogramme ou antécédents d'arythmie cardiaque d'importance clinique.

Au total, 92 patients ont été recrutés. L'âge chronologique moyen (ÉT) au début de l'essai est de 7,6 (4,3) ans. L'âge osseux moyen (ÉT) est de 3,8 (2,8) ans. Plus de la moitié des patients sont des garçons (n = 53; 58 %) et l'étiologie du SIGH chez la plupart des patients est le syndrome de Laron (n = 82; 89 %). La plupart des patients ont commencé le traitement au stade 1 de la puberté (prépubère) (n = 79; 86 %). Peu de patients (n = 9; 10 %) ont déjà reçu un traitement par l'IGF-1. La plupart des patients (84 %) sont de race blanche. Tous les patients présentent un retard statural sévère, la taille moyenne (ÉT) étant de 88,5 (20,7) cm et le score z de la taille étant de -6,7 (1,9). La vitesse de croissance moyenne (ÉT) avant le traitement est de 2,6 (1,8) cm/an et le score z moyen de la vitesse de croissance est de -3,2 (1,8). Tous les patients sauf un (n = 91/92; 99 %) ont un score z de la vitesse de croissance avant le traitement d'au moins -3. Le poids moyen (ÉT) des patients au début du traitement est de 14,1 (8,8) kg. Au début de l'essai, l'indice de masse corporelle (IMC) moyen (ÉT) est de 16,6 (2,8) kg/m² et le score z moyen de l'IMC est de -0,2 (1,2).

Les patients reçoivent la mécasermine à raison de 60 µg/kg à 120 µg/kg par voie SC deux fois par jour dans les 30 minutes précédant ou suivant un repas. Chez les patients n'ayant jamais été traités par la mécasermine, le traitement commence généralement à une posologie de 60 µg/kg à 80 µg/kg par voie SC deux fois par jour pendant une ou deux semaines, puis la dose est augmentée à 120 µg/kg par voie SC deux fois par jour selon la tolérance. Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité sont la vitesse de croissance, la taille quasi définitive et l'estimation de l'amélioration de la taille quasi définitive. Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité sont le score z de la vitesse de croissance, le score z de la taille, la variation de l'âge osseux par rapport à celle de l'âge chronologique et le score z de l'IMC. Des données sur les effets néfastes sont également recueillies tout au long du traitement. Le seul comparateur pour les critères d'évaluation de l'efficacité est la variation intrapatient depuis le début de l'essai, à l'exception de l'estimation de l'amélioration de la taille quasi définitive, pour laquelle une cohorte historique de patients non traités atteints du syndrome de Laron a été utilisée. Le suivi le plus long est de 19 ans.

Efficacité

Tous les patients inclus dans l'analyse primaire de l'efficacité n'avaient jamais été traités par la mécasermine et suivent le traitement depuis au moins un an (n = 75). Le plus souvent, les patients reçoivent 120 µg/kg de mécasermine par voie SC deux fois par jour (356 patients-années ou 69 % sur un total de 516 patients-années). La plupart des autres patients reçoivent 80 µg/kg de mécasermine par voie SC deux fois par jour (50 patients-années ou 10 % sur un total de 516 patients-années).

Vitesse de croissance

Au cours de la première année du traitement, on constate une augmentation de la vitesse de croissance moyenne (ÉT), passant de 2,6 (1,7) cm/an à 8,0 (2,3) cm/an. La vitesse de croissance pour les années 2 à 8 demeure supérieure à celle du début de l'essai (c.-à-d. 5,9 [1,7] cm/an pour l'année 2 et 4,4 [1,5] cm/an pour l'année 8). On ne constate aucune corrélation entre l'âge au début du traitement et la vitesse de croissance au cours de la première année du traitement. La différence moyenne (ÉT) de la vitesse de croissance à l'année 1 n'est pas statistiquement différente entre les patients atteints d'une délétion du gène de la GH (7,4 [3,6] cm/an) (n = 7) et ceux présentant le phénotype du syndrome de Laron (6,6 [3,8] cm/an) (n = 72). Il n'y a aucune différence statistiquement significative concernant la vitesse de croissance moyenne (ÉT) durant la première année du traitement entre les patients présentant des anticorps (7,9 [2,1] cm/an) et ceux ne présentant pas d'anticorps (7,1 [3,0] cm/an). On constate un lien entre la dose et la vitesse de croissance durant la première année du traitement. En effet, la vitesse de croissance moyenne pour l'année 1 à une dose d'au moins 60 µg/kg par voie SC deux fois par jour est de 6,0 cm/an (IC à 95 % de 5,1 à 6,9) comparativement à 8,5 cm/an (IC à 95 % de 7,8 à 9,1) à une dose de 120 µg/kg par voie SC deux fois par jour.

Score z de la vitesse de croissance

Au cours de la première année du traitement, on constate une augmentation du score z moyen (ÉT) de la vitesse de croissance, passant de -3,4 (1,6) à 1,7 (2,8). Le score z moyen de la vitesse de croissance pour les années 2 à 10 du traitement demeure supérieur à celui du début de l'essai (c.-à-d. -0,0 [1,7] durant l'année 2 et 0,1 [0,6] durant l'année 10). Les résultats pour les patients n'ayant jamais été traités par la mécasermine avant leur recrutement dans l'essai 1419 (c.-à-d. sans les patients qui ont participé à l'un des quatre autres essais ou qui ont déjà été traités par la mécasermine de Pharmacia) sont semblables à ceux de l'analyse primaire de l'efficacité (comprenant les patients n'ayant jamais été traités par la mécasermine

avant leur recrutement dans l'un ou l'autre des essais, y compris les essais antérieurs et l'essai 1419, mais excluant ceux ayant déjà été traités par la mécasermine de Pharmacia).

Taille quasi définitive et estimation de l'amélioration de la taille quasi définitive

Au total, 19 patients n'ayant jamais été traités par la mécasermine avant leur recrutement dans l'essai 1419 ont atteint leur taille quasi définitive selon les critères relatifs à l'âge osseux (au moins 16 ans chez les garçons et 14 ans chez les filles). Les chercheurs jugent que deux autres patients qui n'avaient jamais été traités par la mécasermine ont suivi le traitement complet prévu jusqu'à l'atteinte de la taille quasi définitive. La différence moyenne entre l'augmentation constatée et l'augmentation attendue de la taille (fondée sur les patients non traités atteints du syndrome de Laron, qui atteignent une taille définitive moyenne [ÉT] de 124 [8,5] cm chez les garçons et de 119 [8,5] cm chez les filles) est de 13 (8) cm (étendue de -0,5 cm à +35 cm) après une moyenne de 11 ans de traitement. La taille définitive médiane est de 137,6 cm (étendue de 112,0 cm à 164,4 cm).

Score z de la taille

Au cours de la première année du traitement, on constate une augmentation du score z moyen (ÉT) de la taille, passant de -6,9 (1,8) à -6,1 (1,8). Le score z moyen de la taille pour les années 2 à 14 du traitement demeure supérieur à celui du début de l'essai (c.-à-d. -5,6 [1,7] pour l'année 2 et -4,3 [1,0] pour l'année 14). Les résultats pour les patients n'ayant jamais été traités par la mécasermine avant leur recrutement dans l'essai 1419 sont semblables à ceux de l'analyse primaire de l'efficacité.

Qualité de vie liée à la santé

La QVLS n'est pas évaluée dans l'essai 1419 ni dans les essais antérieurs.

L'âge osseux par rapport à l'âge chronologique

Pour les patients chez qui on a mesuré l'âge osseux après au moins un an de traitement (n = 56), l'âge osseux accuse un retard (ÉT) au début de l'essai de 2,8 (1,7) ans en moyenne par rapport à l'âge chronologique (3,9 [2,9] ans par rapport à 6,7 [3,8] ans). La variation de l'âge osseux, chez les patients pour lesquels une mesure a été prise après au moins un an de traitement et jusqu'à un maximum de 17 ans de traitement, dépasse celle de l'âge chronologique de 0,9 (1,8) an en moyenne (+7,4 [3,7] ans par rapport à +6,5 [3,7] ans).

Score z de l'IMC

Au cours de l'essai, on constate une augmentation du score z moyen (ÉT) de l'IMC, passant de -0,3 (1,1) au début de l'essai à 0,3 (1,4) à la dernière évaluation, pour une différence de 0,6 (1,3).

Innocuité

Au moins un événement indésirable (EI) est survenu chez 76 patients (83 %). Les EI survenus le plus souvent sont les troubles du métabolisme et de la nutrition (n = 48; 52 %); les troubles généraux et anomalies au site d'administration (n = 42; 46 %); les infections et les infestations (n = 41; 45 %); les affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (n = 38; 41 %); les affections gastro-intestinales (n = 33; 36 %); les affections du système nerveux (n = 31; 34 %); les affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif (n = 29; 32 %). Dix-huit patients (20 %) ont subi au moins un événement indésirable grave (EIG) ayant nécessité une hospitalisation. Aucun patient n'a abandonné l'essai en raison d'un EI et aucun patient n'est décédé au cours de l'essai. Les effets néfastes notables survenus le plus

souvent sont l'hypoglycémie (n = 43; 47 %); la lipohypertrophie au point d'injection (n = 32; 35 %); l'hypertrophie des amygdales (n = 19; 21 %); l'hypertrophie des végétations adénoïdes (n = 9; 10 %).

Évaluation critique

L'essai 1419 est un essai non randomisé à seul groupe de traitement et mené en mode ouvert. Étant donné la rareté et la gravité du déficit primaire grave en IGF-1, l'utilisation d'un groupe témoin randomisé n'était peut-être pas réalisable ou éthique. En raison de l'absence d'un groupe témoin randomisé, les résultats présentent un risque élevé de confusion, et il n'est pas possible d'établir un lien causal entre le traitement et les résultats relatifs aux critères d'évaluation de la croissance ou les effets néfastes. On ne sait pas au juste la façon dont les patients ont été choisis, par conséquent, un biais de sélection est possible. Cet essai n'a peut-être pas la puissance nécessaire pour détecter des variations statistiquement significatives en ce qui concerne les critères d'évaluation, surtout lors des moments d'évaluation subséquents, lorsqu'il reste moins de patients dans l'essai (p. ex., après huit ans de traitement, lorsque la variation de la vitesse de croissance ne peut être évaluée que chez moins de 15 patients). Il y a un risque accru d'erreur de type I (c.-à-d. conclusions faussement positives), car il n'y a aucun ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples. En ce qui concerne l'estimation de l'amélioration de la taille définitive, un groupe témoin historique de patients non traités atteints du syndrome de Laron a été utilisé. Il n'est pas certain que la taille définitive de cette cohorte historique représente celle des patients d'aujourd'hui atteints du déficit primaire grave en IGF-1. L'estimation de l'amélioration de la taille définitive risque d'être faussée, car les caractéristiques initiales des patients de l'essai 1419 diffèrent quelque peu de celles étudiées par Laron et ses collaborateurs (1993) (plus précisément, dans l'essai 1419, la cause du déficit primaire grave en IGF-1 n'est pas nécessairement le syndrome de Laron chez tous les patients, et la population de patients est multinationale). En outre, il n'existe aucune donnée permettant de savoir si la taille définitive des patients non traités a changé depuis le moment de la collecte des données par Laron et ses collaborateurs, il y a près de 30 ans. Comme l'essai a été mené en mode ouvert, il y a un risque que des effets néfastes subjectifs courants et connus pour être associés à la mécasermine aient été surdéclarés. Une grande proportion de patients (62 %) ont arrêté précocement le traitement, beaucoup d'entre eux (33 %) ayant été perdus de vue au suivi avant d'avoir atteint la taille quasi définitive. Les données sur l'efficacité et l'innocuité à long terme risquent fortement d'être faussées à cause du manque de résultats pour ces patients.

L'essai 1419 comprend un groupe international de patients atteints d'un déficit primaire grave en IGF-1 et des critères d'admissibilité qui permettent aux patients présentant un retard statural moins sévère que celui décrit dans la monographie du produit d'en faire partie. Comme seulement un patient a obtenu un score z initial de la taille supérieur à -3, sur la base de la taille seulement, cette population de patients est presque identique à celle des patients canadiens admissibles. Sur la base des critères d'admissibilité, certains patients chez qui la cause du déficit primaire grave en IGF-1 n'est pas génétique peuvent avoir été exclus, et il n'est pas certain que l'on peut extrapoler ces résultats à ce groupe de patients. Bien que cette maladie affecte indistinctement les garçons et les filles, il y a un déséquilibre dans la proportion de garçons et de filles recrutés dans l'essai (58 % de garçons). Il est peu probable que cela influe considérablement sur la généralisabilité des résultats, car on s'attend à ce que le traitement ait un effet équivalent chez les garçons et les filles. L'exposition à la mécasermine reflète vraisemblablement les expositions typiques des patients qui seraient traités dans le contexte canadien. Dans l'essai 1419, 21 patients ont été traités par le leuprolide pour prolonger la période de croissance. Bien qu'il ne soit pas approuvé pour cette

indication au Canada, certains médecins choisissent de l'utiliser en combinaison avec la mécasermine, particulièrement chez les patients s'approchant de leur taille définitive ou chez qui l'âge osseux augmente rapidement.

Autres données probantes pertinentes : le registre European Increlex Growth Forum Database

Description de l'étude

Le registre European Increlex Growth Forum Database (EU-IGFD) est un essai d'innocuité postautorisation, non interventionnel, ouvert, prospectif, observationnel, multicentrique et descriptif sur la mécasermine. Il vise principalement à recueillir des données à long terme sur l'innocuité de la mécasermine dans le traitement du retard de croissance chez l'enfant. Les patients sont admissibles s'ils viennent d'entreprendre un traitement par la mécasermine contre le retard de croissance ou s'ils ont déjà été traités par la mécasermine prescrite par l'un des médecins qualifiés participants au registre.

En date du 13 mai 2019, cet essai compte 281 patients issus de 10 pays européens. De ces patients, 275 qui avaient déjà pris de la mécasermine au moins une fois et effectué au moins une consultation de suivi ont fait partie de l'analyse de l'efficacité. L'âge chronologique moyen (ÉT) au début de l'essai est de 9,5 (4,1) ans. L'âge osseux moyen (ÉT) est de 8,6 (3,5) ans. Plus de la moitié des patients sont des garçons (n = 177; 63 %) et la plupart ne sont pas atteints du syndrome de Laron (n = 238; 85 %). La plupart des patients ont commencé le traitement au stade 1 de la puberté (prépubère) (n = 225; 80 %). Peu de patients (n = 24; 9 %) avaient déjà été traités par l'IGF-1. Environ le quart des patients (n = 73; 26 %) avaient déjà reçu un traitement par la GH. Tous les patients présentent un retard statural sévère, la taille moyenne (ÉT) étant de 114,3 (21,4) cm et le score z moyen (ÉT) de la taille étant de -3,8 (1,3). La vitesse de croissance moyenne (ÉT) avant le traitement est de 4,7 (1,7) cm/an. Le poids corporel moyen (ÉT) et le score z moyen (ÉT) du poids corporel au début de l'essai sont respectivement de 22,0 (9,8) kg et de -3,3 (1,4). L'IMC moyen (ÉT) et le score z moyen (ÉT) de l'IMC au début de l'essai sont respectivement de 16,1 (2,9) kg/m² et de -0,7 (1,4).

Tous les patients ont reçu de la mécasermine à la dose de départ recommandée de 0,04 mg/kg par voie SC deux fois par jour et à la dose maximale de 0,12 mg/kg par voie SC deux fois par jour. La dose recommandée est personnalisée en fonction de la réponse et de la tolérance au traitement.

Efficacité

Les critères d'évaluation de l'efficacité sont évalués pour l'ensemble de la population du registre (n = 275), de même que pour les patients prépubères n'ayant jamais été traités par la mécasermine (n = 162) et pour les patients pubères ou ayant déjà été traités (n = 109).

Taille

La taille moyenne (ÉT) au début de l'essai parmi les patients prépubères n'ayant jamais été traités par la mécasermine est de 107,2 (20,4) cm. La variation moyenne (ÉT) après un an de traitement est de +7,2 (2,2) cm. Les variations moyennes (ÉT) de la taille depuis le début de l'essai sont de +13,8 (3,2) cm après deux ans, de +19,5 (4,0) cm après trois ans, de +25,0 (4,2) cm après quatre ans et de +30,9 (4,7) cm après cinq ans de traitement.

Le score z moyen (ÉT) de la taille au début de l'essai parmi les patients prépubères n'ayant jamais été traités par la mécasermine est de -3,8 (1,4). La variation moyenne (ÉT) après un

an de traitement est de +0,4 (0,4). Il y a un lien entre l'âge et le score z de la taille au cours de la première année de traitement ($P = 0,024$). Les variations moyennes (ÉT) du score z de la taille pour les années 2 à 5 du traitement sont respectivement de +0,7 (0,6), de +0,9 (0,6), de +1,1 (0,6) et de +1,2 (0,8). Chez les patients atteints du syndrome de Laron, le score z moyen (ÉT) de la taille au début de l'essai est de -5,0 (1,75). La variation moyenne (ÉT) après un an de traitement est de +0,9 (0,8). Chez les patients qui ne sont pas atteints du syndrome de Laron, le score z moyen (ÉT) de la taille au début de l'essai est de -3,6 (1,1). La variation moyenne après un an de traitement est de +0,3 (0,4).

La vitesse de croissance moyenne (ÉT) au début de l'essai parmi les patients prépubères n'ayant jamais été traités par la mécasermine est de 4,8 (1,8) cm/an. La variation moyenne (ÉT) après un an de traitement est de +2,5 (2,5) cm/an. Les variations moyennes (ÉT) de la vitesse de croissance pour les années 2 à 5 du traitement sont respectivement de +1,8 (2,3) cm/an, de +1,1 (2,6) cm/an, de +0,8 (2,2) cm/an et de +0,8 (1,8) cm/an. Chez les patients recevant également un traitement par la GH, la vitesse de croissance moyenne (ÉT) au début de l'essai est de 4,6 (1,8) cm/an. La variation moyenne (ÉT) après un an de traitement est de +1,2 (3,0) cm/an et de +0,7 (2,9) cm/an après deux ans. Chez les patients atteints du syndrome de Laron, la variation moyenne (ÉT) de la vitesse de croissance au début de l'essai est de 4,8 (1,3) cm/an. La variation moyenne (ÉT) après un an de traitement est de +1,3 (2,5) cm/an. Les variations moyennes (ÉT) de la vitesse de croissance depuis le début de l'essai sont de +0,7 (2,5) cm/an après deux ans, de -1,9 (3,0) cm/an après trois ans et de -0,3 (2,7) cm/an après quatre ans de traitement. Chez les patients qui ne sont pas atteints du syndrome de Laron, la vitesse de croissance moyenne (ÉT) au début de l'essai est de 4,7 (1,8) cm/an. La variation moyenne (ÉT) après un an de traitement est de +2,2 (2,6) cm/an. Les variations moyennes (ÉT) du score z de la taille depuis le début de l'essai sont de +1,5 (2,3) cm/an après deux ans, de +1,3 (2,5) cm/an après trois ans, de +0,7 (2,2) cm/an après quatre ans et de +0,2 (1,8) cm/an après cinq ans de traitement.

La taille définitive moyenne (ÉT) est de 158,6 (12,6) cm et le score z moyen (ÉT) de la taille définitive est de -2,3 (1,2) parmi les patients prépubères n'ayant jamais été traités par la mécasermine. On constate un lien entre l'âge au début de l'essai ($P < 0,001$), la taille définitive prévue ($P < 0,001$) et le score z de la taille au début de l'essai ($P = 0,003$), et la taille définitive (c.-à-d. que ceux qui commencent le traitement à un plus jeune âge et à un score z de la taille plus élevé peuvent atteindre une taille définitive plus élevée). Il y a un lien entre la taille définitive prévue ($P < 0,001$) et le score z réel de la taille au début de l'essai ($P = 0,016$) et le score z de la taille définitive.

Qualité de vie liée à la santé

La QVLS est évaluée chez 47 patients de la France ou par l'intermédiaire de leurs parents; toutefois, les données de départ et de suivi ne sont disponibles que pour deux patients et ne peuvent être résumées dans ce rapport.

Âge osseux

L'âge osseux moyen (ÉT) au début de l'essai chez les patients prépubères n'ayant jamais été traités par la mécasermine est de 7,3 (3,1) ans. La variation moyenne (ÉT) après un an de traitement est de +1,1 (0,5) an. La variation moyenne (ÉT) de l'âge osseux est de +2,3 (0,6) ans pour l'année 2 et de +3,3 (0,6) ans pour l'année 3 du traitement. La différence entre l'âge osseux et l'âge chronologique au début de l'essai est de -1,9 (1,0) an. La variation moyenne (ÉT) après un an de traitement est de +0,1 (0,6) an. La variation moyenne (ÉT) de la

différence entre l'âge osseux et l'âge chronologique est de +0,2 (0,6) an pour l'année 2 et de +0,2 (0,6) an pour l'année 3.

Poids et score z du poids

Le poids corporel moyen (ÉT) au début de l'essai chez les patients prépubères n'ayant jamais été traités par la mécasermine est de 18,4 (7,3) kg et varie en moyenne de +3,3 (1,8) kg au cours de la première année de traitement. Les variations moyennes (ÉT) du poids pour les années 2 à 5 du traitement sont respectivement de +6,6 (3,6) kg, de +9,9 (5,0) kg, de +12,0 (5,4) kg et de +15,6 (6,1) kg. Le score z moyen (ÉT) du poids au début de l'essai est de -3,4 (1,4) et varie en moyenne de +0,5 (0,7) au cours de la première année de traitement. Les variations moyennes (ÉT) du score z du poids pour les années 2 à 5 du traitement sont respectivement de +0,8 (1,0), de +1,0 (1,1), de +1,3 (1,3) et de +1,6 (1,4).

Score z de l'IMC

Le score z moyen (ÉT) de l'IMC au début de l'essai chez les patients prépubères n'ayant jamais été traités par la mécasermine est de -0,8 (1,3). La variation moyenne (ÉT) après un an de traitement est de +0,2 (0,7). Les variations moyennes (ÉT) du score z de l'IMC pour les années 2 à 5 du traitement sont respectivement de +0,3 (0,7), de +0,4 (0,8), de +0,4 (1,0) et de +0,6 (1,1).

Innocuité

Effets néfastes au cours du traitement

De ces patients, 185 (67 %) ont connu au moins un EI au cours du traitement et 59 (21 %) ont connu au moins un EIG. Au total, 15 patients ont abandonné l'essai pour cause d'EI et 2 patients (1 %) sont décédés (l'un d'eux atteint d'un syndrome myélodysplasique et l'autre en raison de complications à la suite d'une greffe de moelle osseuse).

Les effets néfastes notables survenus le plus souvent sont l'hypoglycémie (n = 68; 25 %), la lipohypertrophie au point d'injection (n = 33; 12 %) et l'hypertrophie des amygdales (n = 25; 9 %). La myalgie (n = 4; 1 %), les tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (dont les kystes et les polypes) (n = 2; 1 %) et l'hypertension intracrânienne (n = 1; 0,4 %) sont survenues moins souvent.

Effets néfastes après le traitement

Au cours de la période suivant l'arrêt du traitement, 39 EI sont survenus chez 21 patients (13 %) et 17 EIG ont été signalés.

Au cours de la période d'innocuité à long terme, 5 patients (29 %) ont connu 6 EI (amygdalite, syndrome de vomissements cycliques, perte d'audition, hypertrophie des amygdales, diminution de la thyroxine libre et diminution de la vitamine D). Deux EIG (amygdalite et syndrome de vomissements cycliques) sont survenus.

Aucun patient n'est décédé au cours de ces périodes.

Évaluation critique

Le registre EU-IGFD fournit des données probantes concrètes sur les critères d'évaluation de la croissance et de l'innocuité parmi les patients atteints d'un déficit primaire grave en IGF-1 traités par la mécasermine. En raison de l'absence d'un groupe témoin randomisé, les résultats présentent un risque élevé de confusion, et il n'est pas possible d'établir un lien causal entre le traitement et l'efficacité ou les effets néfastes. Il y a un risque accru d'erreur de

type I en raison de l'absence d'ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples. On ne sait pas avec certitude si les patients ont été recrutés de façon consécutive, il y a donc une possibilité de biais de sélection. On ne peut dire avec certitude si cet essai est suffisamment puissant pour détecter des variations statistiquement significatives en ce qui concerne les résultats relatifs aux critères d'évaluation de la croissance (bien qu'ils ne fassent pas l'objet d'analyses statistiques). En ce qui a trait à l'analyse de l'innocuité, la taille de l'échantillon n'est pas suffisante pour constater des effets secondaires montrant une fréquence réelle d'au moins 1 sur 100. Seulement 17 patients sont admissibles à l'analyse de l'innocuité à long terme. Il est possible que des effets néfastes subjectifs courants et connus comme étant associés à la mécasermine aient été surdéclarés, car les patients et leur clinicien traitant étaient au courant du traitement reçu et de leur participation à un essai de registre. Une grande proportion de patients ont abandonné l'essai précocement pour d'autres motifs que ceux liés à la fin de la série de traitements ou à l'atteinte de la taille définitive (n = 76; 27 %). Aucune donnée n'a été recueillie après l'abandon du traitement. En outre, il manque des données de départ pour une grande proportion de patients, et ce, pour tous les critères d'évaluation. Aucune imputation ni autre méthode statistique n'a été utilisée pour tenir compte des données manquantes et il y a un risque élevé que les données sur l'efficacité et les effets néfastes soient faussées à cause du manque de données. Au cours de l'essai, 69 patients (25 % des patients recrutés) ont été touchés par une pénurie de mécasermine, ce qui a entraîné des diminutions ou des interruptions de dose. Cette situation a pu avoir limité les résultats relatifs à la croissance et les effets néfastes observés.

Le registre EU-IGFD est constitué d'un groupe international de patients traités par la mécasermine. Il n'y a aucun critère d'inclusion propre à l'indication approuvée par Santé Canada pour la mécasermine (p. ex., précisions sur la taille, taux d'IGF-1 initial, taux de GH adéquat et exclusion des formes secondaires de déficit en IGF-1); toutefois, l'indication thérapeutique de l'Agence européenne des médicaments pour la mécasermine est la même que celle de Santé Canada. Seulement 15 % des patients sont atteints du syndrome de Laron (comparativement à 89 % des patients de l'essai 1419), qui est la cause la plus fréquente de déficit primaire grave en IGF-1. Le score z moyen (ÉT) de la taille est très faible, en moyenne, au début de l'essai (-3,8 [13]). L'étendue des scores z de la taille au début de l'essai est grande (de -9,4 à -1,3), et ce ne sont pas tous les patients qui répondent au critère du score z de la taille de la monographie du produit (c.-à-d. score z de la taille égal ou inférieur à -3). Au début de l'essai, la vitesse de croissance varie de 0,5 à 10,6 cm/an. La proportion de garçons est de 63 % et l'âge chronologique médian au début de l'essai est de 9,6 ans (étendue de 0,4 à 19,1 ans). Ces patients seraient admissibles au traitement conformément à la monographie du produit sur la base de l'âge, mais ils sont probablement plus vieux que l'âge optimal pour amorcer le traitement. Bien que le déficit primaire grave en IGF-1 affecte indistinctement les garçons et les filles, il est peu probable que le déséquilibre dans la proportion des garçons et des filles recrutés influe sur la généralisabilité des résultats, car on s'attend à ce que le traitement ait un effet équivalent chez les garçons et les filles. L'exposition à la mécasermine dans le registre EU-IGFD reflète vraisemblablement les expositions typiques des patients qui seraient traités dans le contexte canadien. Les médicaments administrés en même temps que la mécasermine au cours de l'essai sont semblables à ceux qui seraient administrés dans la pratique clinique canadienne.

Autres données probantes pertinentes : L'essai polonais sur Increlex

Description de l'étude

L'essai polonais sur Increlex est un essai à un seul groupe de traitement qui évalue l'efficacité et l'innocuité de la mécasermine chez les patients atteints d'un déficit primaire grave en IGF-1 au cours des trois premières années où le traitement est couvert par un programme thérapeutique en Pologne. Les patients sont admissibles s'ils ont reçu un diagnostic de déficit primaire grave en IGF-1 selon les critères polonais.

Cet essai a recruté 27 patients, dont 22 garçons (81 %) et 5 filles (19 %). L'âge chronologique moyen au départ est de 10,1 ans (étendue de 2,8 à 16,2 ans). Presque tous les patients (n = 25; 93 %) sont prépubères. Au début de l'essai, le score z moyen de la taille est de -3,5 (étendue de -6,5 à -2,3) et la vitesse de croissance moyenne est de 4,6 cm/an (étendue de 0,9 à 7,5 cm/an). Le score z moyen de la taille au début de l'essai est de -3,1 (étendue de -5,8 à -1,2). Le score z moyen (ÉT) de l'IMC au début de l'essai est de -1,8 (1,3).

Tous les patients reçoivent la mécasermine. La dose de départ est de 40 µg/kg par voie SC deux fois par jour et est augmentée au fil du temps. La dose maximale est de 120 µg/kg par voie SC deux fois par jour. Il n'y a aucun groupe témoin et le seul comparateur est la variation intrapatient depuis le début du traitement.

Efficacité

Les critères d'évaluation de la croissance ont été évalués tous les trois mois jusqu'à 36 mois (3 ans) de traitement chez 25 patients qui ont terminé l'essai.

Taille

Les résultats relatifs aux critères d'évaluation de la taille concordent avec ceux de l'essai pivot. On constate une augmentation du score z moyen de la taille et de la vitesse de croissance moyenne au cours des trois premières années du traitement, l'augmentation la plus apparente de la vitesse de croissance survenant au cours de la première année du traitement.

Qualité de vie liée à la santé

La QVLS n'est pas évaluée dans l'essai polonais sur Increlex.

Maturation squelettique

Cet essai a mesuré la maturation squelettique (p. ex., âge osseux, score z de l'âge osseux), mais les résultats ne font pas partie du rapport publié.

Masse corporelle

Les résultats relatifs au score z de l'IMC concordent avec ceux de l'essai pivot. Le score z de l'IMC augmente au cours des trois premières années du traitement.

Innocuité

Des EI sont survenus chez 8 patients (30 %) au cours de cet essai. On ne mentionne pas la gravité des EI. Deux patients (7 %) ont abandonné l'essai pour cause d'EI. Aucun patient n'est décédé au cours de cet essai. Concernant les effets néfastes notables, deux patients (7 %) ont signalé une hypoglycémie au cours du sixième mois du traitement. Une lipohypertrophie au point d'injection est survenue chez deux patients (7 %). Une hypertrophie du tissu lymphatique des amygdales est survenue chez un patient (4 %).

Évaluation critique

L'essai polonais sur Increlex est un essai à un seul groupe de traitement qui évalue les critères d'évaluation de la croissance au cours des trois premières années du traitement. Étant donné la rareté et la gravité du déficit primaire grave en IGF-1, l'utilisation d'un groupe témoin randomisé n'était peut-être pas réalisable ou éthique. En raison de l'absence d'un groupe témoin randomisé, les résultats présentent un risque élevé de confusion, et il n'est pas possible d'établir un lien causal entre le traitement et les résultats relatifs aux critères d'évaluation de la croissance ou les effets néfastes. Il y a un risque accru d'erreur de type I en raison de l'absence d'ajustement pour tenir compte des comparaisons multiples. Il est possible que des effets néfastes subjectifs courants et connus comme étant associés à la mécasermine aient été surdéclarés, car les patients et leur clinicien traitant étaient au courant du traitement reçu et de leur participation à un essai. L'essai a recruté les 27 premiers enfants traités par la mécasermine contre le déficit primaire grave en IGF-1 en Pologne et il ne semble pas qu'il y ait un risque important de biais de sélection. La puissance de cet essai est incertaine; toutefois, tous les tests U de Mann-Whitney pour évaluer les variations depuis le début de l'essai sont statistiquement significatifs. On ne sait pas au juste quelles références de croissance ont été utilisées pour calculer les scores z. Pour cette raison, la validité des critères d'évaluation fondés sur les scores z est incertaine. Il n'existe aucun protocole publié de l'essai polonais sur Increlex. Le risque de biais de divulgation sélective est élevé, car certains des critères d'évaluation cliniques importants ont été mesurés, mais ne font pas partie du rapport.

Les critères d'admissibilité concordent avec ceux de la monographie du produit, et tous les patients ont subi un test de production d'IGF-1 pour évaluer l'insensibilité à la GH. L'âge moyen au début de l'essai est de 10,1 ans (étendue de 2,8 à 16,2 ans) et on ne mentionne aucun âge osseux. La majorité des patients (81 %) sont des garçons. Ces patients seraient admissibles au traitement conformément à la monographie du produit sur la base de l'âge, mais ils sont probablement plus vieux que l'âge optimal pour amorcer le traitement. Bien que le déficit primaire grave en IGF-1 affecte indistinctement les garçons et les filles, il est peu probable que le déséquilibre dans la proportion des garçons et des filles recrutés influe sur la généralisabilité des résultats, car on s'attend à ce que le traitement ait un effet équivalent chez les garçons et les filles. L'exposition à la mécasermine dans l'essai polonais sur Increlex reflète vraisemblablement les expositions typiques des patients qui seraient traités dans le contexte canadien.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Tableau 4 : Résumé de l'évaluation économique

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle de Markov
Population cible	Enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans présentant un déficit primaire grave confirmé en facteur de croissance insulino mimétique de type 1 (IGF-1)
Traitement	Mécasermine
Prix indiqué	5 916,64 \$ par flacon de 40 mg (147,92 \$ le mg)
Cout du traitement	Au prix indiqué de 147,92 \$ le mg (ou 5 916,64 \$ le flacon de 40 mg), le cout annuel de la mécasermine varie de 65 083 \$ à 183 416 \$, en fonction de la posologie recommandée, en supposant un poids corporel de 14,10 kg et en tenant compte de la perte de produit non utilisé.
Comparateur	Absence de traitement
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Critère d'évaluation	AVAQ
Horizon temporel	La vie entière (jusqu'à l'espérance de vie moyenne [79,0 ans pour les patients et 84,1 ans pour les patientes])
Principales sources de données	L'efficacité du traitement par la mécasermine repose sur un essai ouvert à un seul groupe de traitement commandité par des chercheurs. Les données sur l'histoire naturelle pour les patients non traités proviennent d'un essai tiré de la documentation décrivant des vitesses de croissance annuelles chez des enfants atteints du syndrome de Laron.
Résultats présentés	RCED = 391 879 \$ l'AVAQ gagnée (couts différentiels : 2 330 629 \$; gain différentiel d'AVAQ : 5,9). Pondération du RCED en fonction du sexe et de l'âge au début du traitement (allant de deux à cinq ans).
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> Les données probantes cliniques disponibles sur la mécasermine proviennent d'un essai à un seul groupe de traitement. Par conséquent, il subsiste une incertitude quant à l'efficacité et à l'innocuité comparatives de la mécasermine par rapport à l'absence de traitement. Le promoteur a incorporé des effets du traitement dans le modèle par l'intermédiaire d'une comparaison naïve de la mécasermine et de l'absence de traitement; par conséquent, les prévisions du modèle des augmentations de la taille attribuables à la mécasermine sont incertaines. Le modèle du promoteur prédit un gain important d'AVAQ pour la mécasermine sur la base d'une augmentation moyenne de la taille de 12,5 cm dans le scénario de référence du promoteur. Aucune association entre l'augmentation de la taille et les scores d'utilité chez les patients atteints du déficit primaire grave en IGF-1 n'a été établie. L'approche du promoteur concernant l'extrapolation des scores d'utilité selon le score z de la taille chez la population adulte générale est également une source de préoccupations en raison de l'absence de données disponibles. L'essai dans le modèle soumis par le promoteur se penchant sur l'efficacité du traitement par la mécasermine pourrait avoir exclu des patients dont la cause du déficit primaire grave en IGF-1 n'est pas génétique. La généralisabilité des résultats du modèle économique du promoteur à cette catégorie de patients est incertaine.

Aspect	Description
	<ul style="list-style-type: none"> • Dans la population modélisée, on suppose qu'une proportion plus importante de garçons que de filles sont atteints du déficit primaire grave en IGF-1 et, de ce fait, la répartition par sexe de la population modélisée de patients utilisée pour pondérer les résultats du modèle ne reflète pas réellement les patients atteints du déficit primaire grave en IGF-1. Étant donné que les RCED sont plus élevés chez les filles, cela fausse les résultats à l'avantage de la mécasermine. • Les coûts du médicament peuvent être sous-estimés à cause de l'exclusion des pertes possibles de médicament.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • En raison de l'incertitude importante associée aux données probantes sur l'efficacité et l'innocuité cliniques comparatives, de même qu'au coefficient d'utilité pour le patient selon le score z de la taille, l'ACMTS a produit une estimation dans le meilleur des cas au lieu d'un scénario de référence. Un scénario de référence a été jugé inapproprié étant donné l'incertitude considérable liée aux données probantes disponibles pour établir le modèle. L'estimation dans le meilleur des cas de l'ACMTS comprend : la révision des utilités liées aux états de santé pour refléter l'extrapolation du promoteur fondée sur la moins forte baisse des scores d'utilité pour un score z de la taille inférieur à -3,5 en l'absence de données probantes plus appropriées; la supposition d'une proportion égale de garçons et de filles atteints du déficit primaire grave en IGF-1 et l'ajustement du calcul des coûts du médicament pour tenir compte des pertes possibles de médicament. • À la lumière des nouvelles analyses de l'ACMTS, le RCED de la mécasermine par rapport à l'absence de traitement est de 624 249 \$ l'AVAQ gagnée (coûts différentiels : 2 338 189 \$; gain différentiel d'AVAQ : 3,8). Une réduction de prix de 92 % serait nécessaire pour que la mécasermine soit considérée comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ. • Les résultats demeurent très incertains en raison des limites concernant l'efficacité comparative du traitement par la mécasermine par rapport à l'absence de traitement et reposent sur l'hypothèse selon laquelle une augmentation de 11,8 cm (comme prévue dans l'estimation dans le meilleur des cas de l'ACMTS) de la taille entraînerait environ quatre années supplémentaires de parfaite santé sur la vie entière d'un patient.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; IGF-1 = facteur de croissance insulino-mimétique de type 1; RCED = rapport coût/efficacité différentiel

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur. Les coûts du médicament pourraient être sous-estimés en raison de l'exclusion des pertes possibles de médicament, et il subsiste une incertitude concernant les estimations utilisées pour déterminer la taille de la population admissible au traitement par la mécasermine (c.-à-d. incidence, prévalence et taux de diagnostic). L'ACMTS a effectué une nouvelle analyse pour calculer le scénario de référence de l'ACMTS en ajustant seulement les coûts de la mécasermine en fonction du coût du nombre de flacons nécessaires pour couvrir un an de doses, plutôt que du coût exact par milligramme, ce qui a entraîné peu de répercussions sur les résultats. L'impact budgétaire estimé du remboursement de la mécasermine est de 11 572 125 \$ la première année, de 12 035 169 \$ la deuxième année et de 12 374 828 \$ la troisième année, pour un total sur trois ans de 35 982 122 \$. Toutefois, il subsiste une part d'incertitude concernant l'estimation de l'impact budgétaire du promoteur en raison de l'incertitude relative à la taille que pourrait atteindre la population.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, M^{me} Heather Neville et MM. Dan Dunsky et Bob Gagné.

Date de la réunion : Le 25 novembre 2021

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun